談中醫藥治療焦慮症之研究

Clinical and Experimental studies on Anxiety Treated with Traditional Chinese Medicine

謝明村•彭文煌•蔡金川

中國醫藥大學

中國藥學暨中藥資源學系

義守大學•學士後中醫學系•義大醫院

前　言

- 焦慮和失眠是人類普遍存在的一種困擾，每個人多少都有過親身經歷。
- 尤以最近經濟蕭條，受失業之苦，房價高漲，股市下跌，致內心煩躁、焦慮、不安與失眠，求診中西醫患者有增加之趨勢。

焦慮症之病因

- 中醫並無”焦慮症”之名，
- 從臨床症狀看，屬於情志病範疇，
- 其病因與”心悸”、”驚悸”、”怔忡”、”不寐”等病有關。

心悸・驚悸

- 心悸，是指患者自覺心臟跳動，心慌不安，它包括驚悸和怔忡。
- 因驚而悸者謂之驚悸，多屬陣發，發病與情緒有關，時作時止，病情輕。

怔忡・不寐

- 怔忡即無所觸動而悸者，發作無時，持續不已，病情重。驚悸日久可發展為怔忡。
- 不寐是指經常性失眠之病證。

失眠 (Insomnia)

◈什麼樣才算失眠?

1. 或許曾有很多人向你訴說失眠之苦。

2. 或許你也曾被失眠所擾。

3. 但事實上，有若干失眠者並非真正失眠。

失眠之條件

1. 晚上睡眠情形不佳

   1) 熄燈後30分鐘內無法入睡 (難以入睡型失眠)

   2) 半夜醒來超過30分鐘，未能再入睡 (難持續沉睡型失眠)

   3) 早晨很早醒來後，無法再入睡 (早醒型失眠)

2. 白天出現疲勞，頭昏，昏昏欲睡，精神不能集中，

   焦慮等症狀。

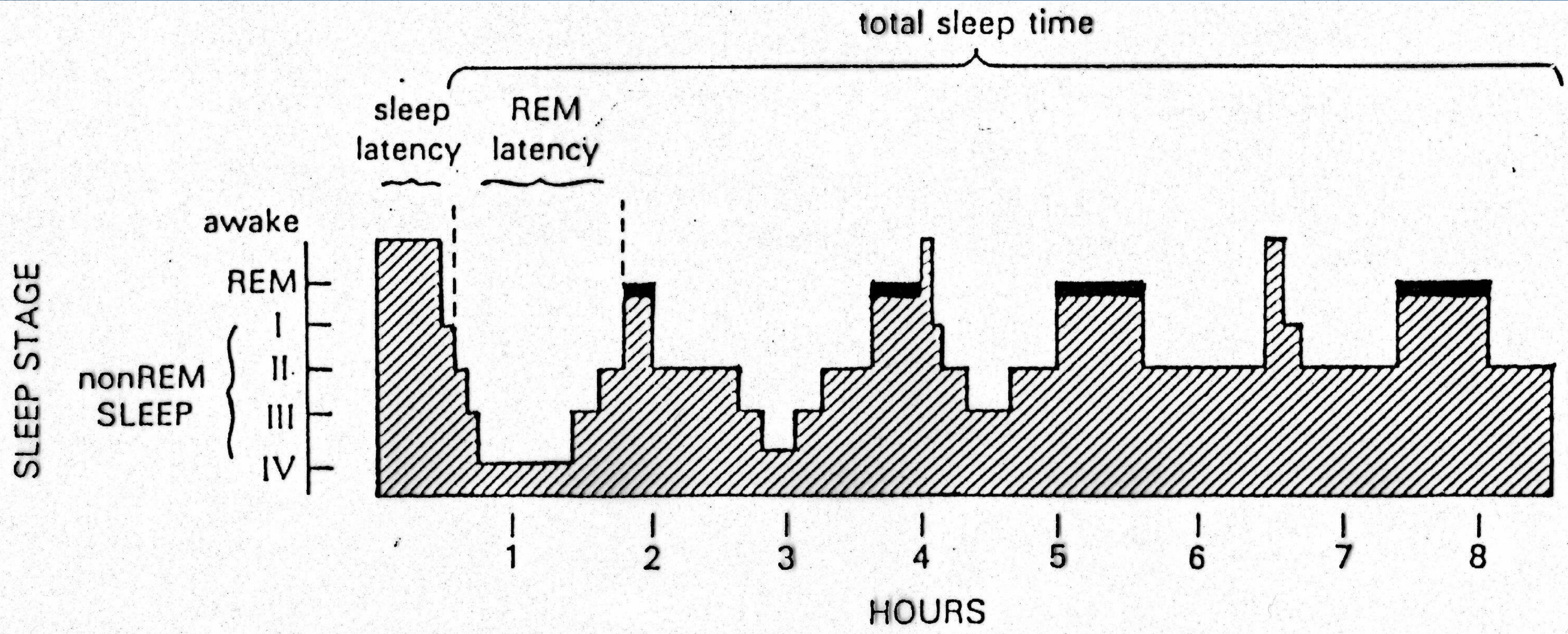


FIGURE 2 An idealized night's sleep in a normal young adult.

焦慮症之理論研究

- 對焦慮症病因病機，各醫家基本上已達到共識：即認為焦慮主要與外界環境刺激，七情內傷和個體遺傳因素有關。
- 是心脾肝腎功能失調、氣血失和、邪擾心肺、氣陰受損、神不內守、鬱而化熱，而出現焦慮症。(賀敏等。遼寧中醫雜誌 33.2.2006)

焦慮症之辨證論治

- 依張學斌等將焦慮症之病因病機，分為下列八型(陝西中醫函授,5.2001)

1. 心神不寧：善恐易驚,坐臥不安
   - 治則：養心安神,鎮驚定志
   - 方用：
     - 平補鎮心丹(和劑局方)：酸棗仁、茯苓、麥冬、五味子…。
     - 酸棗仁湯。

2. 腎精不足：恐懼緊張,惶惶不安,虛煩盜汗

- 治則：補腎益精定志
- 方用： 六味地黃丸

3. 氣血不足：善恐不安,氣短,自汗無力,面色蒼白

- 治則：補益氣血,安神
- 方用：遠志丸加減

4. 肝膽不足：緊張恐懼,坐臥不安,伴兩肋不適

- 治則：補益肝膽
- 方用：補膽防風湯加減：人參、茯神、防風、細辛、川芎、獨活、前胡、大棗

5. 心膽氣虛：緊張不安，坐臥不寧，氣短，面色蒼白

- 治則：益氣，溫膽，化痰
- 方用：四君子湯合溫膽湯加減

6. 肝鬱血虛：善恐，緊張，胸脇脹滿，虛煩易怒

- 治則：養血舒肝，理氣，寧神
- 方用：丹梔逍遙散

7. 痰火擾心：驚恐不安，性急多言，躁狂，頭昏，頭痛，口苦，舌紅

- 治則：清心豁痰
- 方用：黃連溫膽湯

8.　心火旺盛

- 善驚意亂；口舌生瘡，口渴欲冷飲
- 治則：清心瀉火
- 方用：導赤散加減(加黃連,酸棗仁,黃芩)

精神障礙(Mental Disorder)

- 由於環境對個體的影響

  → 造成個體生理變化

  → 行為變化

- 由於遺傳的影響 → 行為變化
- 由於藥物的影響 → 行為變化

精神病依診斷Criteria分為

1. 精神官能症(Neurosis):

一般性格與正常人相同，患者知道自己有病，唯自己無法糾正，如:

1) 焦慮症(Anxiety)：對於迫在眉睫所產生的反應，有憂慮(Apprehension)，恐懼(fear)
2) 強迫行為(Obsessive-compulsive reaction)

精神病依診斷Criteria分為

2. 精神病(Psychosis):

病人不知道行為與正常人不同

(1)器官性精神病(Organic psychosis)

由腦動脈硬化所產生

(2)功能性精神病(Functional psychosis)

由神經傳遞物質之變化所造成

- 憂鬱症(Depression)
- 思覺失調症(Schizophrenia)

抗焦慮藥物
Antianxiety drugs

- 抗焦慮藥物是針對心智注意力或是精神性運動患者，能降低其焦慮和緊張。
- 主要作用在於緩解精神神經性(psychoneurotic)和精神身體性(psychosomatic)疾病有關之情緒症候群(如精神激昂、焦慮、肌肉緊張和運動亢進) 。
- Diazepam、Clobazam、Fludiazepam、Lorazepam(Ativan) 不良反應：眩暈、思睡、運動失調(ataxia)、口乾、記憶衰退。

酸棗仁湯治療焦慮症之臨床評估

1. 材料：酸棗仁湯(金匱要略方)：

 虛勞虛煩不得眠之著名古方。

◈ 酸棗仁、茯苓、川芎、知母、甘草(7.5:2:2:1:1) 1 Kg ，於5000 ml 95% alcohol室溫浸泡3天後，於80℃水浴抽取，過濾。於60℃真空濃縮，冷凍乾燥，通過80號篩，裝膠囊。

2. 病人：

1) 在內科門診randomize病人

2) 年齡20~60歲

3) 男•女

4) 病人必須符合下列者始納入研究:

① 病人必須有sympathetic hyperactivity , motor hypertonicity及apprehension.

② 病人Morbid Anxiety Inventory(MAI) ，Score在14~30.

③ 病人無特殊情況(心衰竭、高血壓、懷孕)及二週前未服中西藥者。

④ 經中醫診斷辨證心神不寧型。

3. 焦慮症臨床評估:

1) 依MAI (Score14~30)評估焦慮症

2) 依Hamilton Anxiety Scale (HAS)評估焦慮改善情形

3) 依Digital Symbol Substitution Test (DSST)評估心理性運動作用(psychomotor effect)

病態焦慮表 (Morbid Anxity Inventory; Salkind 1972)

1. 一般性焦慮症Generalized Anxiety Disorder
   - 常感到不安、易怒、煩躁
   - 容易疲勞
   - 覺得肌肉緊繃(背、頸、肩膀)
   - 不容易維持記憶力
2. 社會畏懼症 Social Phobia
   - 害怕陌生人的場合
   - 害怕公開演說
   - 害怕見到陌生人
   - 盡可能遠離恐懼情境

病態焦慮表(Morbid Anxiety Inventory; Salkind 1972)

3. 恐慌性疾患 (Panic Disorder)
   - 心悸、心跳加快
   - 流汗
   - 感覺呼吸困難
4. 曠野恐慌症 (Agoraphobia)
5. 特別性畏懼症 (Specific Phobia)
6. 創傷後壓力症 (Post-traumatic Stress Disorder)

Hamilton Anxiety scale

	無	輕微	中等	嚴重	極嚴重
1.焦慮的情緒 Anxious Mood					
(1)擔憂	☐	☐	☐	☐	☐
(2)預期恐慌	☐	☐	☐	☐	☐
2.緊張 Tension					
(1)驚嚇	☐	☐	☐	☐	☐
(2)易哭	☐	☐	☐	☐	☐
(3)容易疲勞	☐	☐	☐	☐	☐
3.害怕 Fear					
(1)怕黑暗	☐	☐	☐	☐	☐
(2)怕陌生人	☐	☐	☐	☐	☐
(3)怕獨處	☐	☐	☐	☐	☐
4.失眠 Insomnia					
(1)難以入眠	☐	☐	☐	☐	☐
(2)多夢	☐	☐	☐	☐	☐
(3)夢中驚醒、惶恐不安	☐	☐	☐	☐	☐
5.智力的 Intellectual					
(1)無法集中精神	☐	☐	☐	☐	☐
(2)記憶力不好	☐	☐	☐	☐	☐

Hamilton Anxiety scale

6.憂鬱的情緒 (Depressed Mood)	☐	☐	☐	☐	☐
7.身體肌肉方面(Somatic Complaints Muscular)	☐	☐	☐	☐	☐
8.身體感覺方面 (Somatic Complaints Sensory)	☐	☐	☐	☐	☐
9.心血管系統的症狀(Cardiovascular Symptoms)	☐	☐	☐	☐	☐
10.呼吸系統的症狀 (Respiratory Symptoms)	☐	☐	☐	☐	☐
11.腸胃系統的症狀(Gastrointestinal Symptom)	☐	☐	☐	☐	☐
12.泌尿系統的症狀 (Genitourinary Symptoms)	☐	☐	☐	☐	☐
13.自主神經系統症狀(Autonomic Symptoms)	☐	☐	☐	☐	☐
14.會談時的舉止 (Behavior at Interview)	☐	☐	☐	☐	☐
15.生理上的行為(Physiological Behavior)	☐	☐	☐	☐	☐

Digital Symbol Substitution Test(DSST)
數字符號取代試驗

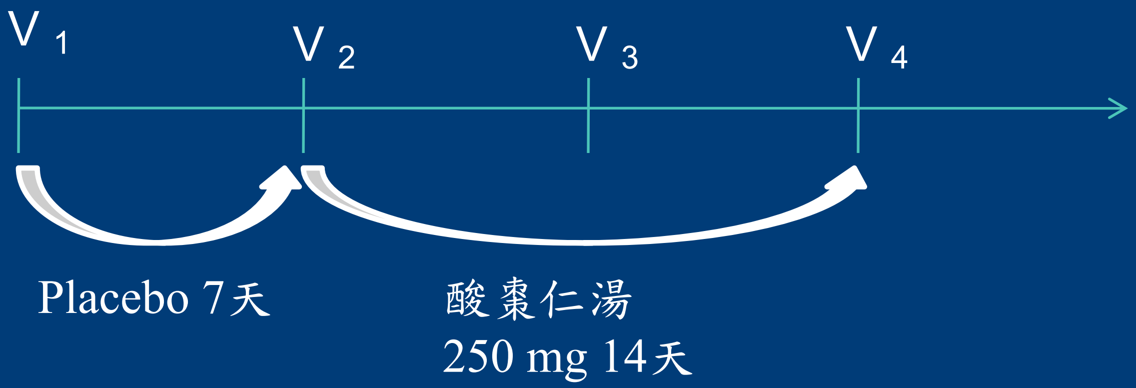
1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	ㄈ	L	凵	○	⌒	×	=

2	1	3	7	2	4	8	1	5	4	2	1	3	2	4

9	5	8	4	7	3	6	5	1	9	3	8	7	6	5

4. Protocol

門診次數



V_1:

1.建立個人史及檢查資料

2.量血壓及心博率

3.HAS及DSST評估表

V_2:

1.量血壓及心博率

2.HAS及DSST評估表

V_3 、V_4同V_2

5.結果

(1)全部42位病人，完整研究有36位病人；有6位被剔除(1人有placebo effect，3人不願意，2人不來門診)

(2)服用酸棗仁湯2週後對於焦慮症狀及DSST皆有改善

Effects of STZ on MAI, HAS and DSST

		Before the 1st week	After the 1st week	After the 2st week	After the 3st week
MAI	Mean	27.4	26.2	22.9	23.9
	SD	7.1	8.5	9.8	7.9
P value			> 0.4	< 0.001	> 0.4
HAS	Mean	23.7	21.9	14.2	17.7
	SD	6.9	7.3	8.2	7.0
P value			> 0.1	< 0.001	< 0.05
DSST	Mean	39	42	50	45
	SD	12	11	10	12
P value			> 0.1	< 0.01	< 0.05

Studies on the Suanzaorentang in the treatment of anxiety (Psychopharmacology, 85; 486-487, 1985)

酸棗仁對於小鼠抗焦慮作用之研究
Anxiolytic effect of Seed of Ziziphus jujuba in mouse models of anxiety

(Peng, WH et al. J Ethnopharmacol 72, 435-441, 2000)

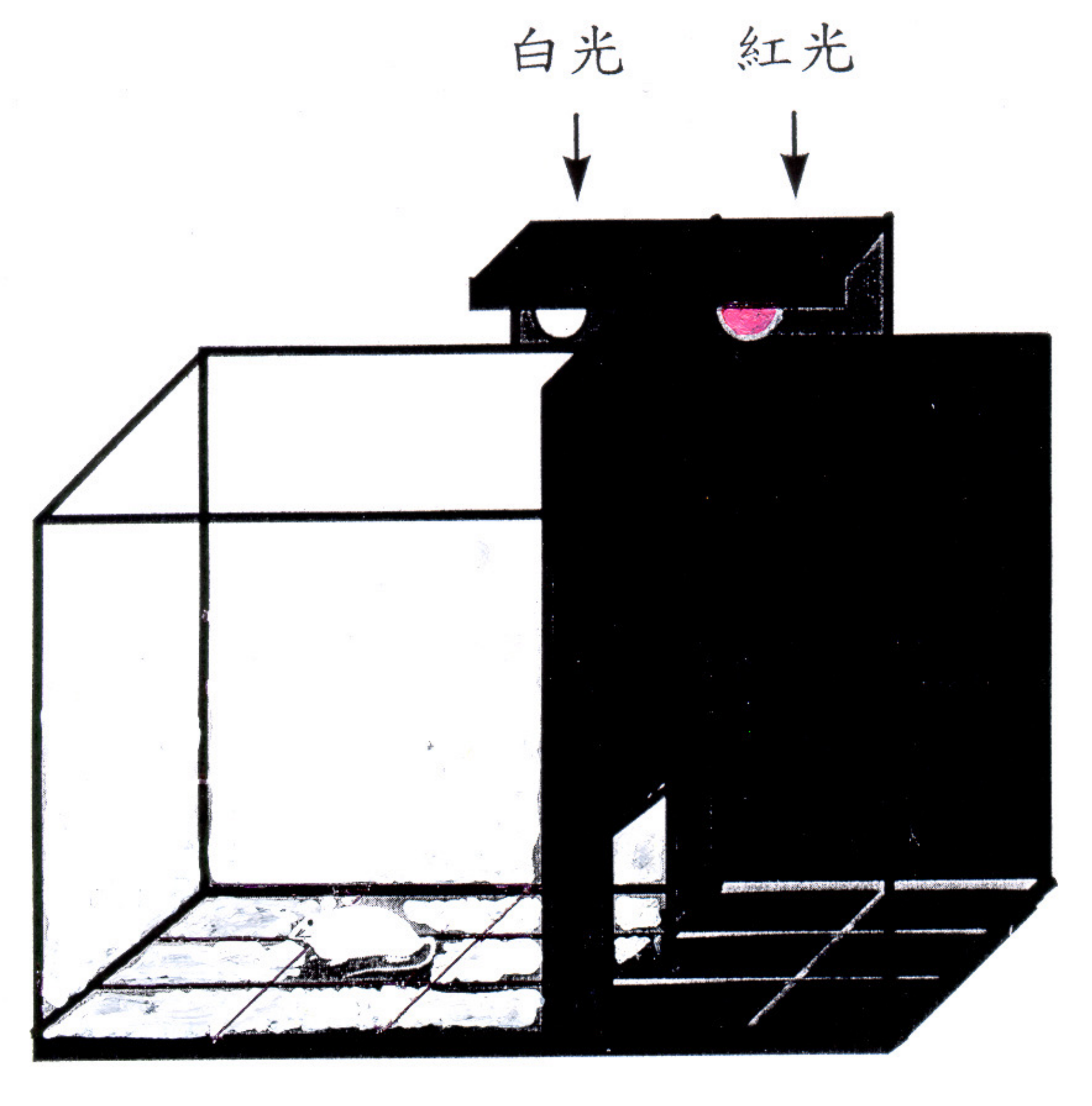
1. 黑白室
2. 舉臂式十字迷宮

1. 黑白室

Black/white test

(Sanchez, Pharmacol & Toxicol, 1995)

- 依囓齒類動物害怕紅光及白光的天性設計之模式


白光
紅光

- 評估指標
  - 記錄小鼠停留在黑、白室的總時間
- 焦慮與抗焦慮之評估標準

評估標準	焦慮	抗焦慮
黑室滯留時間	↑	↓
白室滯留時間	↓	↑

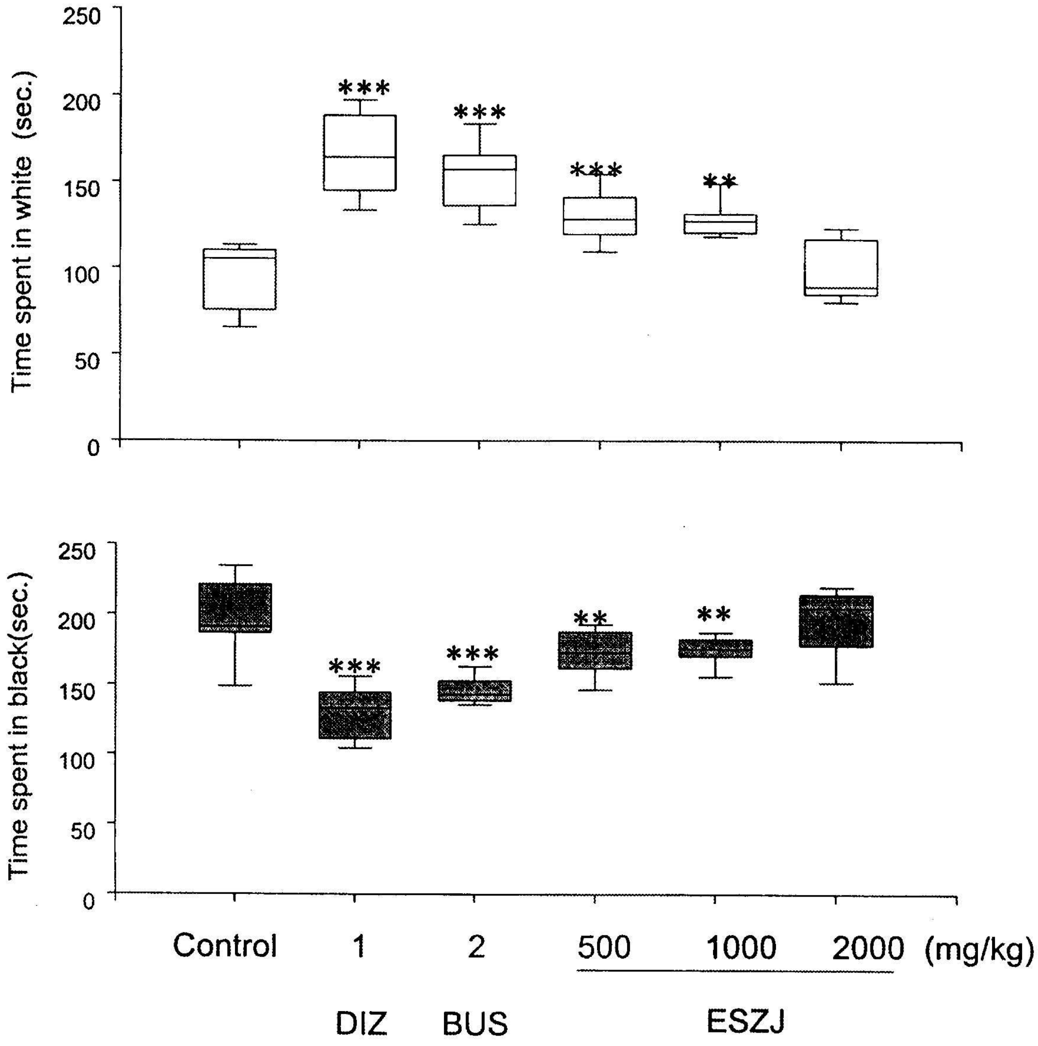


Fig. 2. Effects of diazepam (DIZ), buspiron (BUS) and ethanol extracts of SZ (ESZJ) on the time spent in white and black chambers in the black and white test in mice. $**P<0.01$, $***P<0.001$ as compared with the control group (Kruskal-Wallis H following by Mann–Whitney U-test).

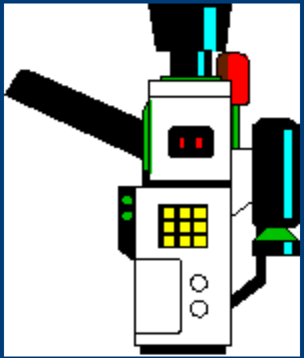
2. 舉臂式十字形迷宮

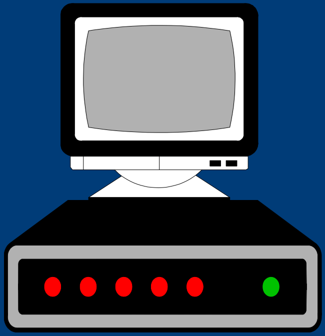
(Elevated Plus-maze)

(Lister, J Neurosci Method , 1985)

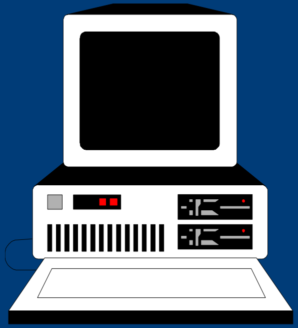
- 依據囓齒類動物厭惡高處及開放空間的天性而設計

攝影機

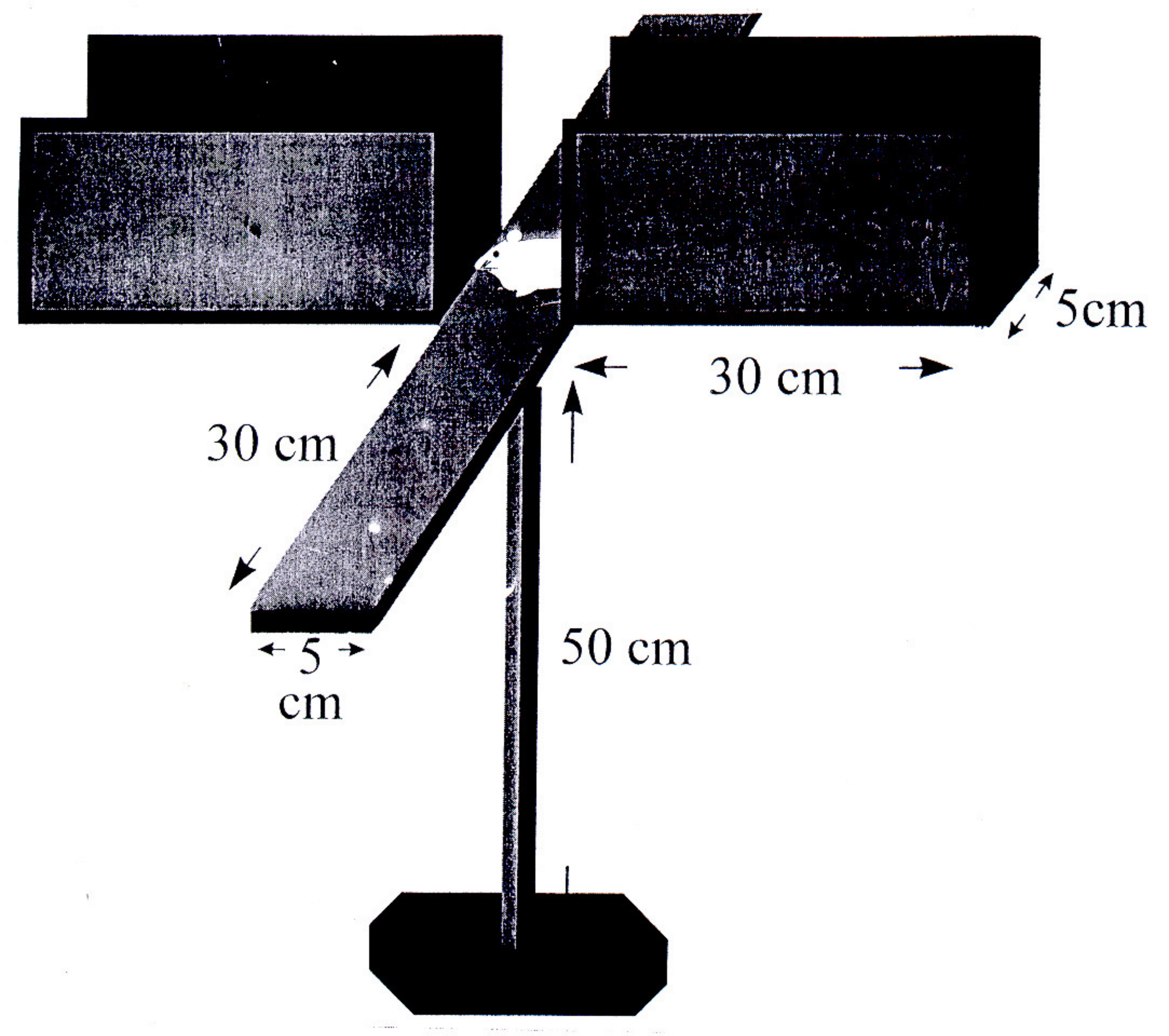




軌跡偵測儀



電腦


5cm
30 cm
30 cm
5
cm
50 cm

- 評估指標
  - 進入開放臂及封閉臂時間
  - 進入開放臂及封閉臂次數
- 焦慮與抗焦慮之評估標準

評估標準	焦慮	抗焦慮
進入開放臂時間和次數百分率	↓	↑
進入封閉臂時間和次數百分率	↑	↓

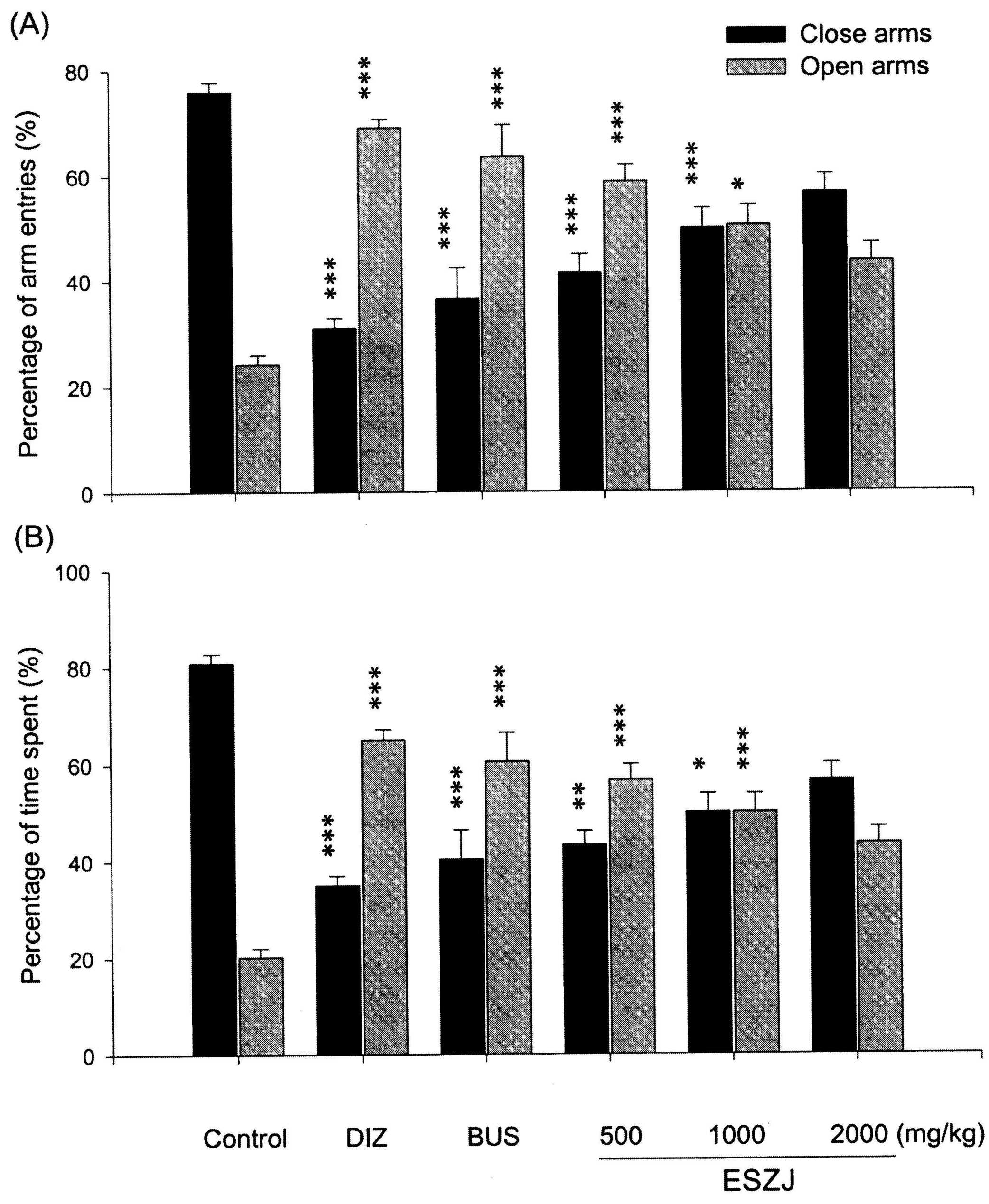


Fig. 4. Effects of diazepam (DIZ), buspirone (BUS) and the ethanolic extract of SZJ (ESZJ) on (A) the percentage of arm entries and (B) the percentage of time spent in the close arms and open arms of the elevated plus-maze during a 5-min test in mice. $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ as compared with the control group (one-way ANOVA following by Scheffe test).

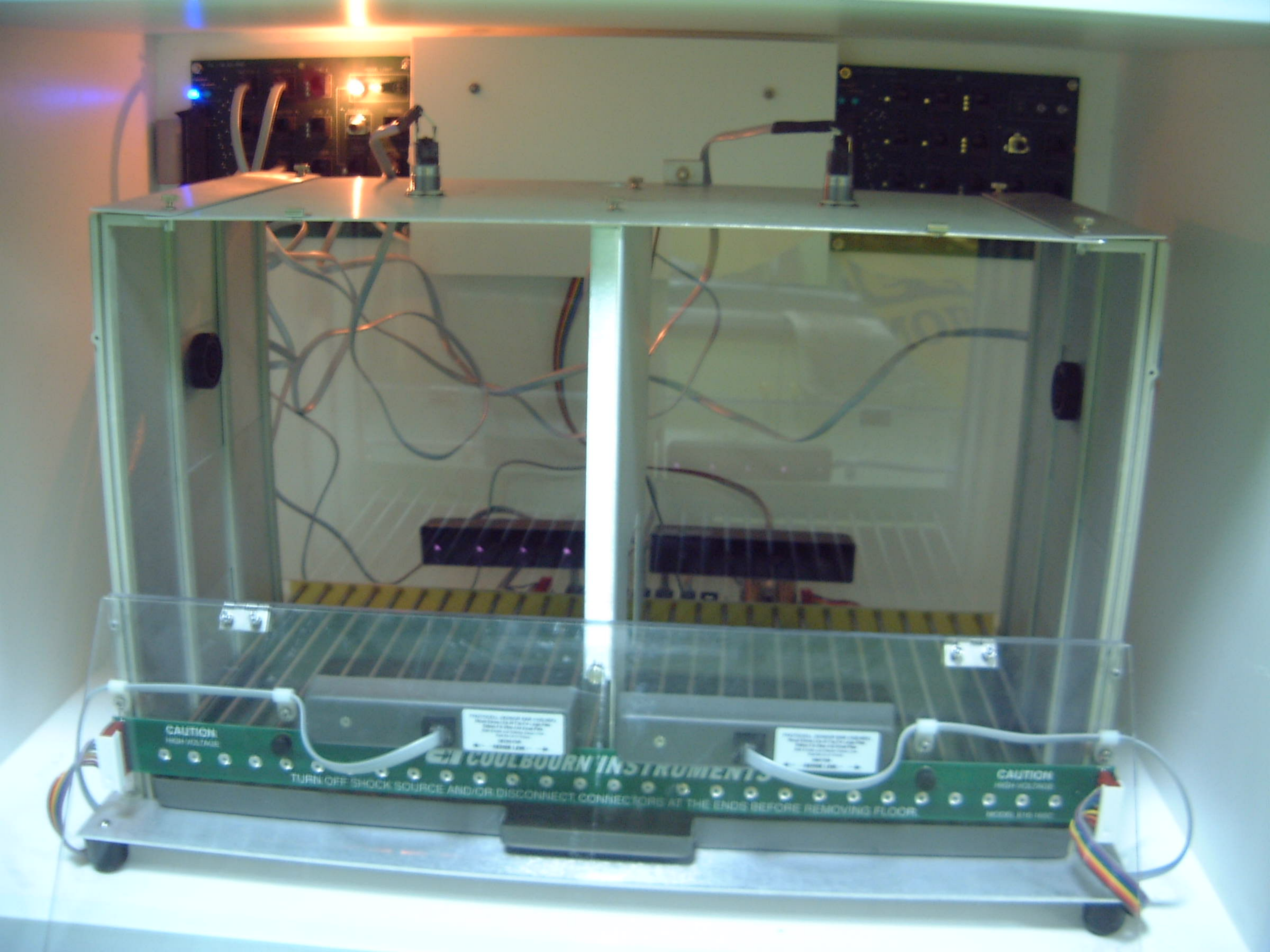
結論1.

1. 黑白室誘發焦慮模式：
   - 延長之小鼠在白室之滯留時間，
   - 減少在黑室之滯留時間，
2. 舉臂式十字形迷宮：
   - 增加小鼠在開放臂之滯留時間及進入次數百分率，
   - 減少小鼠在封閉臂之滯留時間及進入次數百分率，
3. 顯示酸棗仁乙醇萃取物具有抗焦慮作用。

小蘗鹼增強大鼠記憶作用之研究

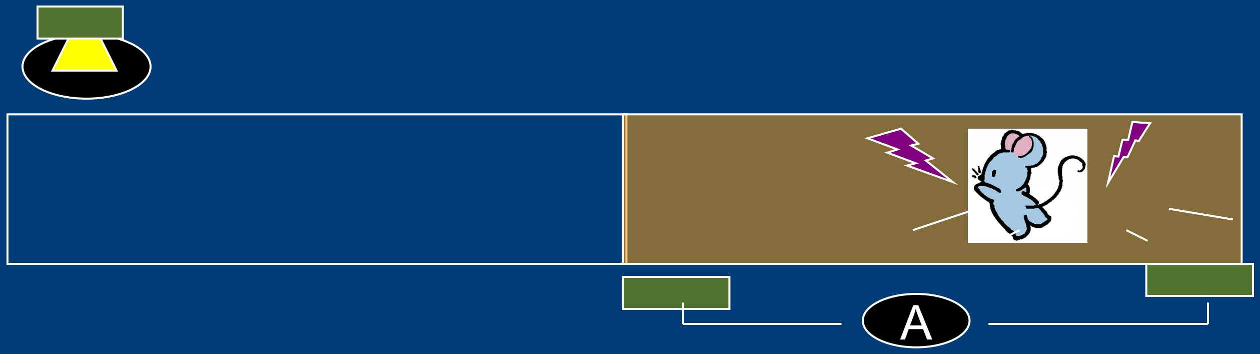
Effect of Long-term Administration of Berberine on Scopolamine-induced Amnesia in Rats

Peng, WH et al. Jpn J Pharmacol 74, 261-266, 1997

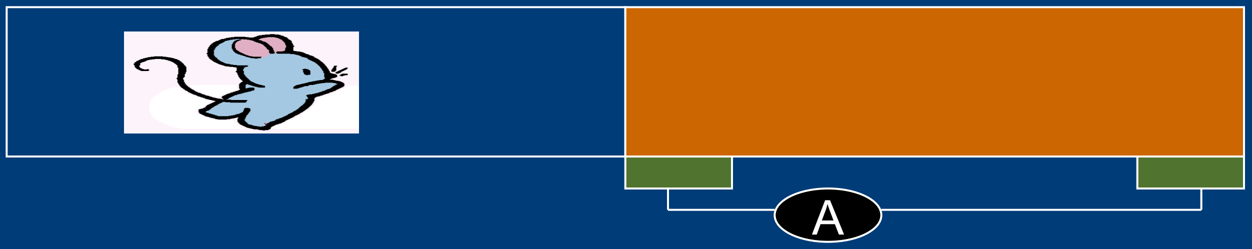

CAUTION
HIGH VOLTAGE
COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE

(1) 動物放入明室

(2) 關上閘門，通以電流 (1 mA, 2 sec)



(4) 24小時後，再將老鼠放入明室



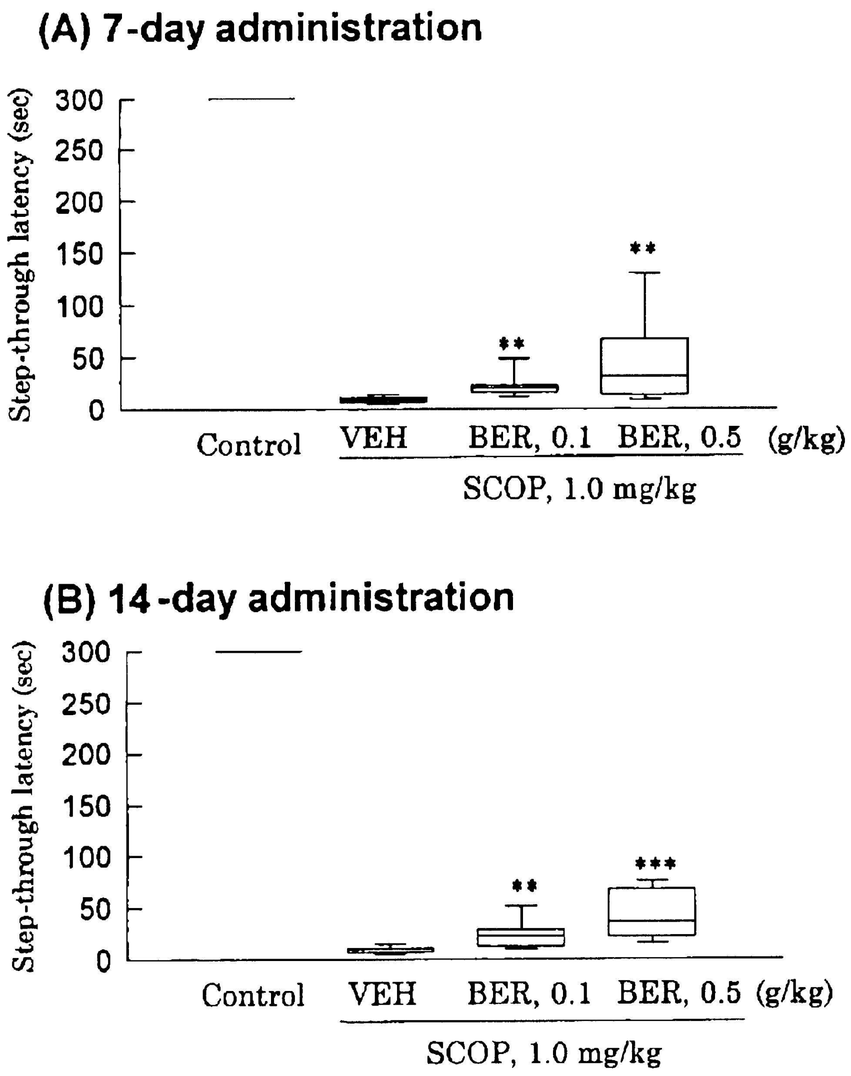


Fig. 1. Effects of berberine (BER) administered to scopolamine (SCOP)-treated rats on SCOP-induced amnesia in rats. A: BER was administered for 7 days B: BER was administered for 14 days. Each column, center line in the column and the bars represent the 95% confidence interval, mediam and range of 12−18 rats, respectively. **$P<0.01$, ***$P<0.001$ compared with the SCOP group.

結論2.

- 大鼠口服給予小蘗鹼7天及14天，可增強大鼠記憶能力，其作用機轉與增強末梢及中樞cholinergic neuronal system活性有關。

小蘗鹼對於小鼠抗焦慮作用機轉之研究

Anxiolytic Effect of Berberine on Exploratory Activity of the Mouse in Two Experimentary Anxiety Models: Interaction with Drugs Acting at 5-HT Receptors

(Peng, WH et al. Life Sci 75, 2451-2462, 2004)

1. 黑白室
2. 舉臂式十字迷宮

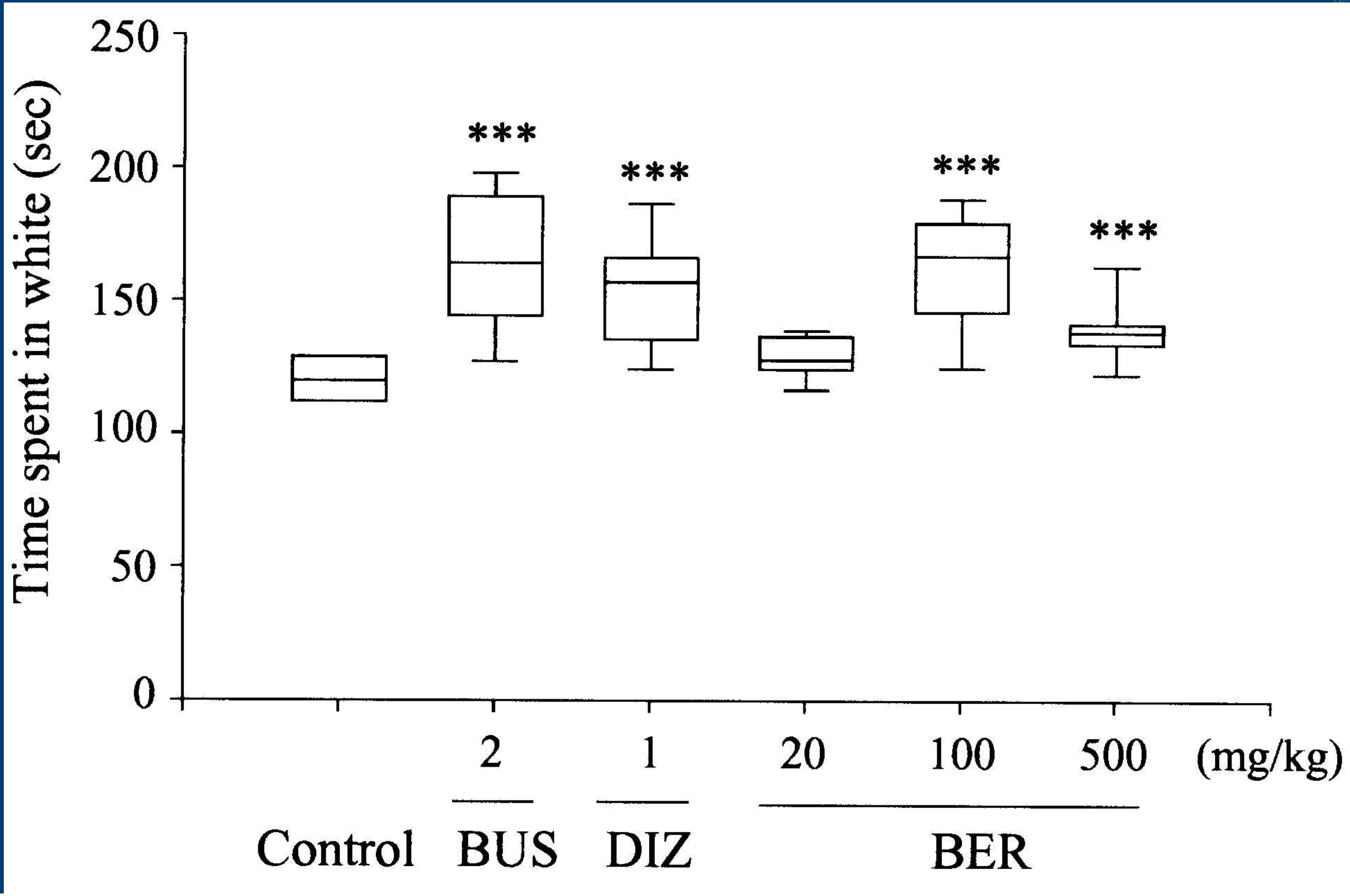


Fig. 2. Effects of berberine (BER), buspirone (BUS) and diazepam (DIZ) on the time spent in the black and white chambers of the black and white test in mice. Each column, center line in the column and the bars represent the 95% confidence interval, median and range of 12–18 mice, respectively. ***$P < 0.001$ as compared with the control group. (Kruskal-Wallis H following by Mann-Whitney *U*-test.

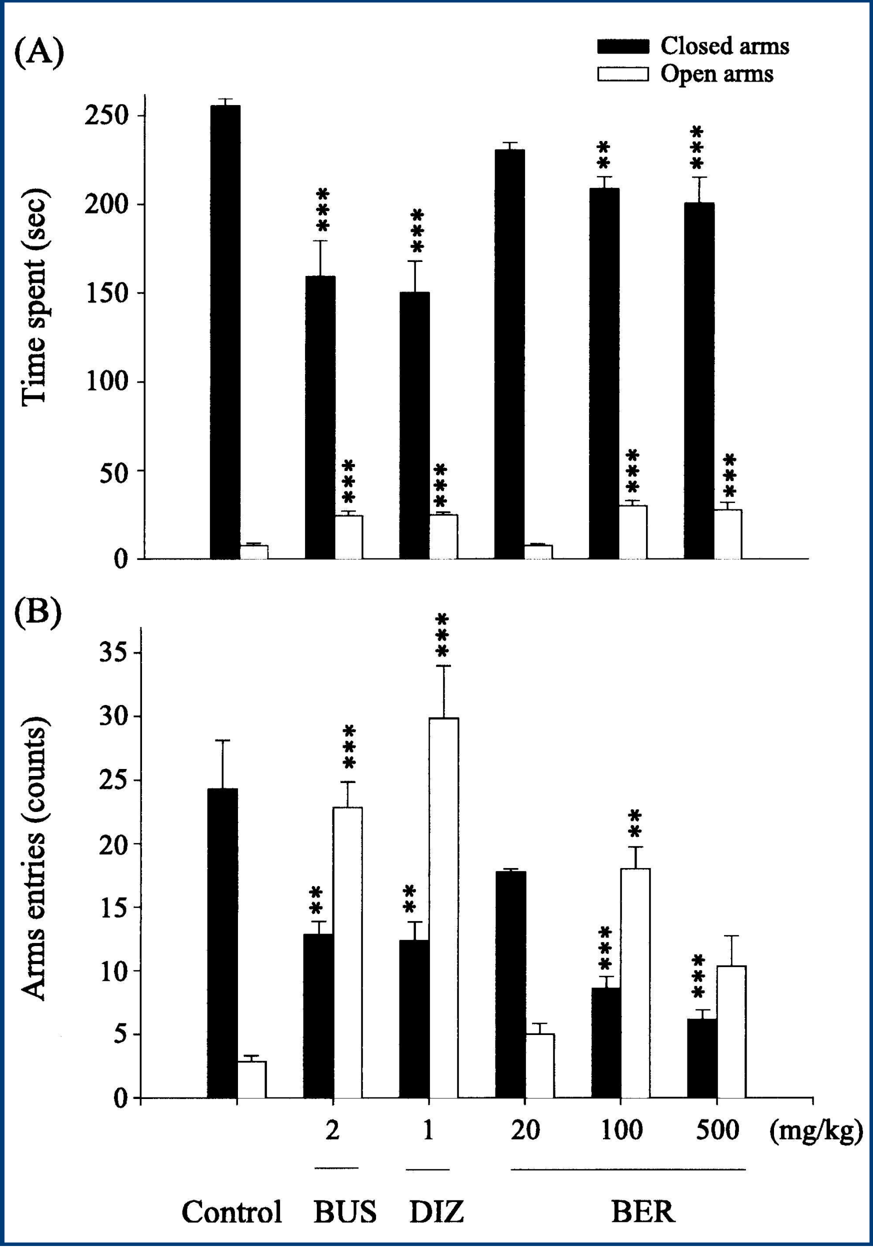


Fig. 4. Effect of berberine (BER), buspirone (BUS) and diazepam (DIZ) on (A) time spent (B) arm entries in the open arms and closed arms of the elevated plus-maze procedure in mice. Data are presented as mean±SEM, n=12–18. **P < 0.01, ***P < 0.001 compared with control group.

結論3

- 黑白室誘發焦慮模式：
  - 延長之小鼠在白室之滯留時間，
  - 減少在黑室之滯留時間，
- 舉臂式十字形迷宮：
  - 增加小鼠在開放臂之滯留時間及進入次數，
  - 減少小鼠在封閉臂之滯留時間及進入次數，
- 顯示小蘗鹼(100 mg/kg, p.o.)具有抗焦慮作用。
- 小蘗鹼抗焦慮作用之機制主要與增加腦幹單胺轉化率及降低中樞serotonergic neuronal activities （特別是5-HT1A、5-HT2 receptors）有關

小蘗鹼對於小鼠抗憂鬱作用之研究

Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice

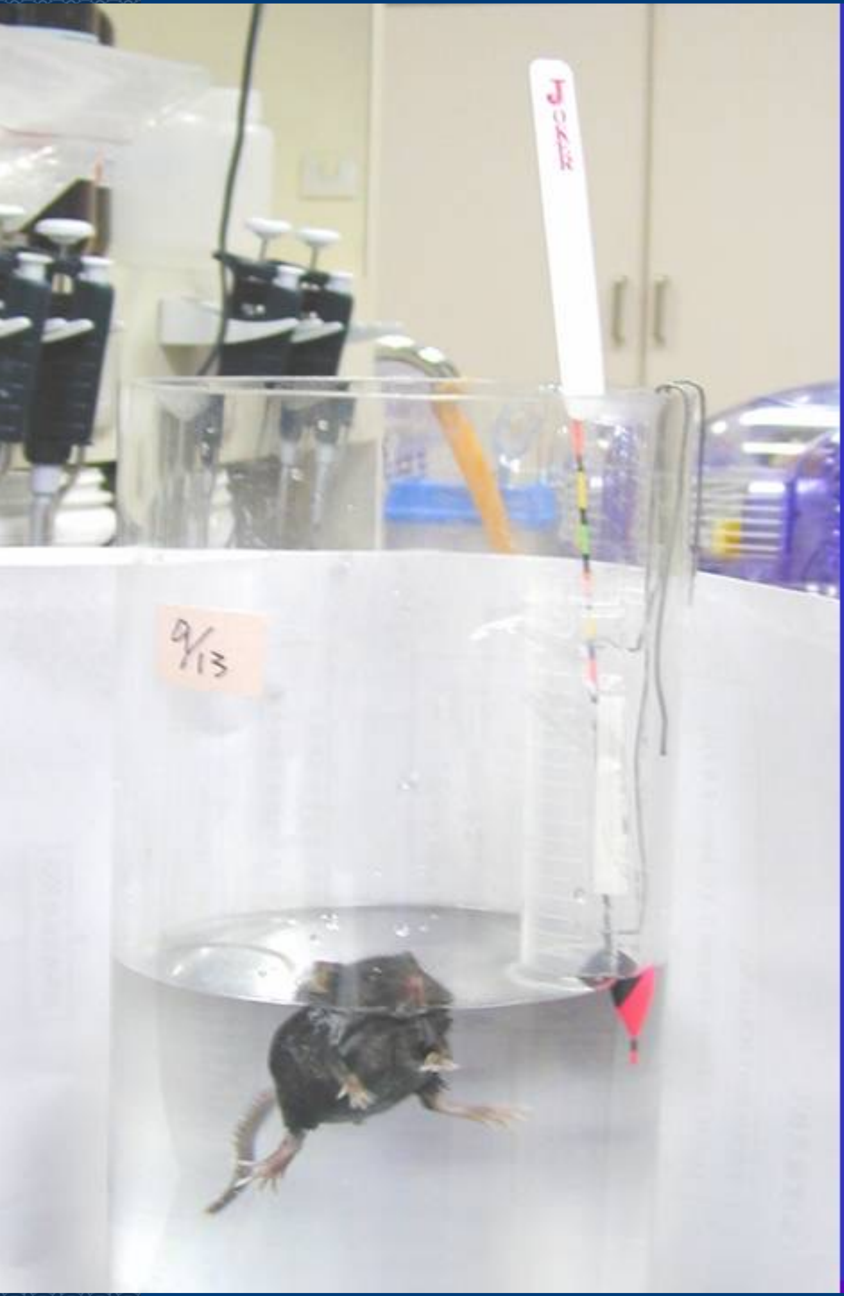
(Peng, WH et al. Life Sci 81, 933-938, 2007)

1. 強迫游泳試驗(Forced swim test)
2. 懸尾試驗(Suspension test)

Porsolt forced swimming

- 憂鬱症狀：無助(hopelessness)、不動(immobility)、行為剝奪(behavioral dispair)
- 測定參數：不動時間(immobility time)、游泳時間 (swimming time)
- 抗憂鬱作用：不動時間減少

PORSOLT,RD et al, (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature, 266:730-732.



Forced Swimming Test

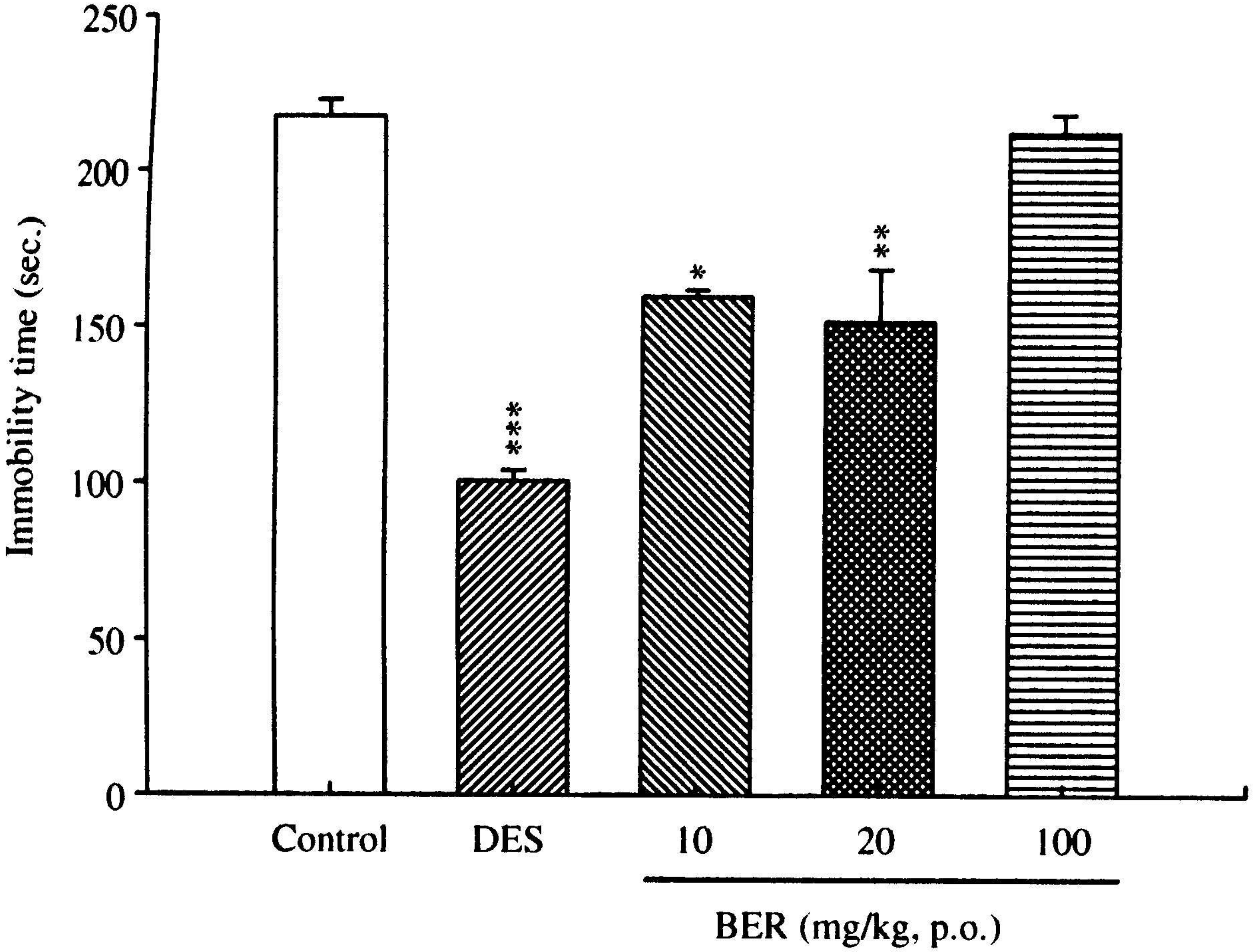


Fig. 1. Immobility time after berberine (BER) and desipramine (DES) in the forced swim test. The values are mean±SEM for each group. *$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$ as compared with control group. (One way ANOVA followed by Scheffe's multiple range test).

懸尾(Tail suspension)

- 憂鬱症狀：無助(hopelessness)、不動(immobility)、行為剝奪 (behavioral dispair)
- 測定參數：不動時間(immobility time)、脫逃時間(time spent with escape)
- 抗憂鬱作用：不動時間減少

Tail suspension test

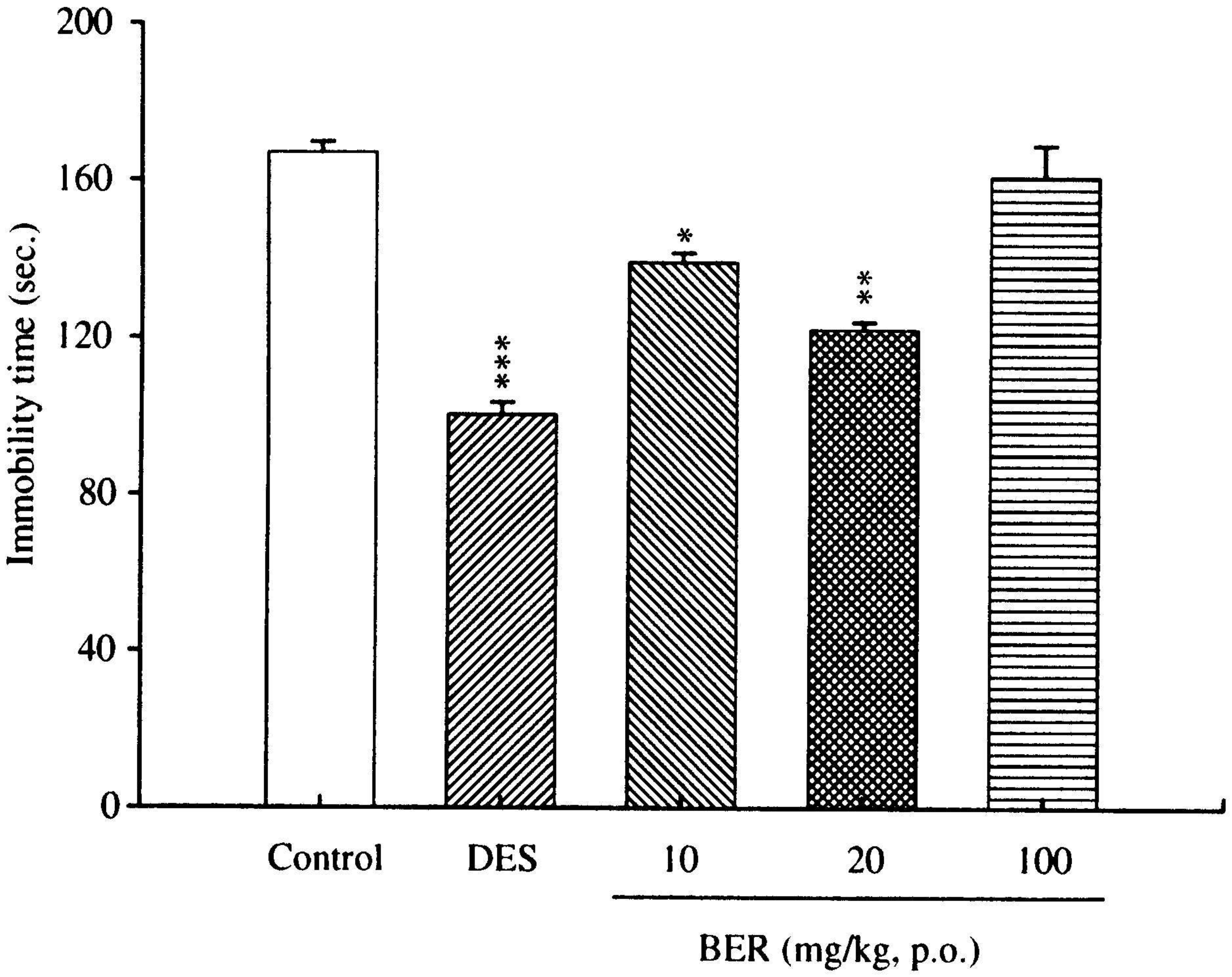


Fig. 2. Immobility time after berberine (BER) and desipramine (DES) in the tail suspension test. The values are mean ± SEM for each group. $*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$ as compared with control group. (One way ANOVA following by Scheffe's multiple range test).

結論4.
小蘗鹼與憂鬱模式之關係

- 強迫游泳憂鬱模式：
  - 縮短小鼠不動時間(immobility time)，
- 懸尾(tail suspension)憂鬱模式：
  - 縮短小鼠不動時間(immobility time)
- 顯示小蘗鹼(20 mg/kg, p.o.)具有抗憂鬱作用。
- 小蘗鹼抗憂鬱之作用機轉與增加海馬迴及大腦皮層NA與5-HT濃度有關。

健保複方濃縮製劑用量排行榜

排行	複方方名	累進用率
1	丹栀逍遙散	3.3%
2	疏經活血湯	6.2%
11	六味地黃丸	22.7%
12	半夏瀉心湯	24.2%
23	酸棗仁湯	37.9%

中草藥抗焦慮症之研發策略

焦慮症相關分子訊息

- 基因
  - 與雌激素分泌相關：ESR1
  - PET-1：人體內缺少，極易產生過度侵略或過度焦慮的傾向。
  - 5-HT：5-HTTLPR、5-HTTStin2
  - 腦源性神經營養因子：BDNF
- 蛋白酶
  - Protein kinase Cepsilon：增高→焦慮
  - NF-kB
  - MAPK pathway

健忘症動物研究模式

- ☐ 遺傳性健忘症動物模式
- ☐ 藥物誘發型健忘症動物模式
- ☐ 類澱粉樣蛋白型健忘動物模式
- ☐ 腦缺血再灌流型健忘動物模式
- √ 神經毒素損壞型健忘症動物模式

中樞膽鹼神經系統角色扮演之探討

- AF64A
  - AF64A中樞乙醯膽鹼神經毒素
  - 造成突觸前乙醯膽鹼神經之截斷退化可造成動物學習記憶操作能力之障礙
  - 於學習訓練前10天側腦室注射 3μg/20 μl/brain

Beninger RJ *et al. Physiol Pharmacol* 1985; 64: 376-82

被動迴避反應

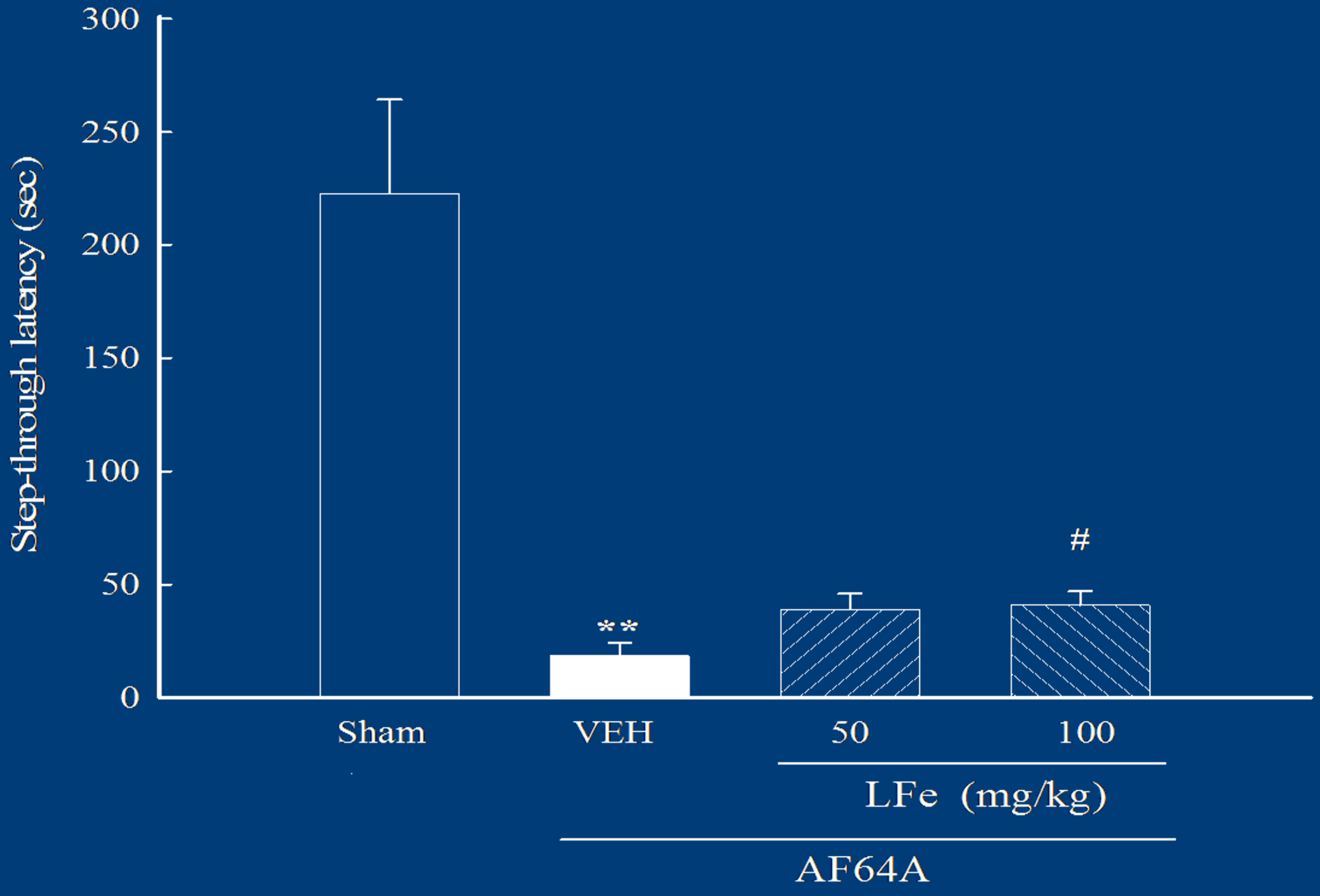


Fig. 6 Effect of LFe (50 and 100 mg/kg, p.o.) on the impairment of passive avoidance performance induced by AF64A (3 μg/20 μl/brain, i.c.v.) in rats.

空間操作

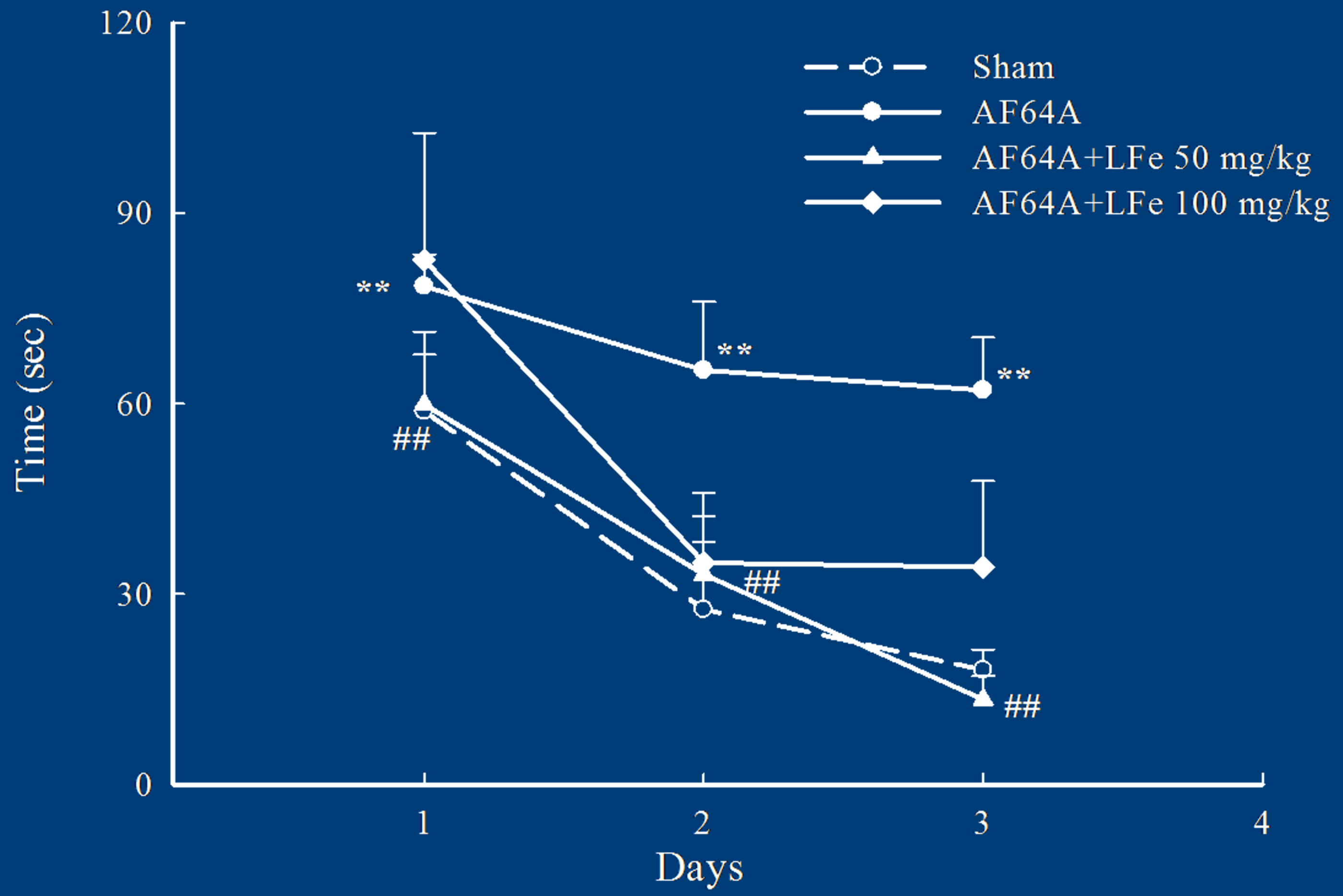


Fig. 7 Effect of LFe (50 and 100 mg/kg, p.o.) on the impairment of spatial performance induced by AF64A (3 μg/20 μl/brain, i.c.v.) in rats.

參考記憶

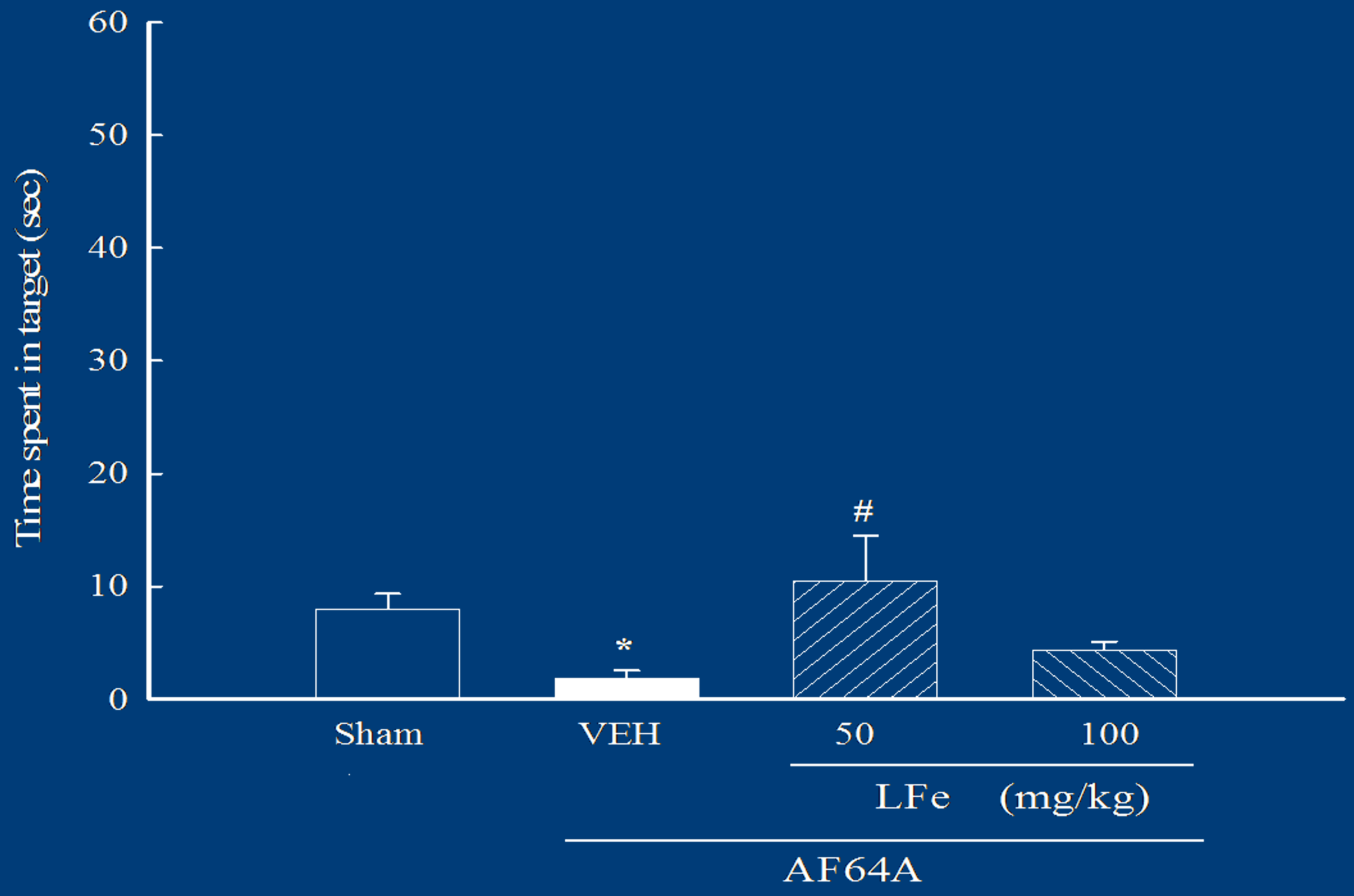
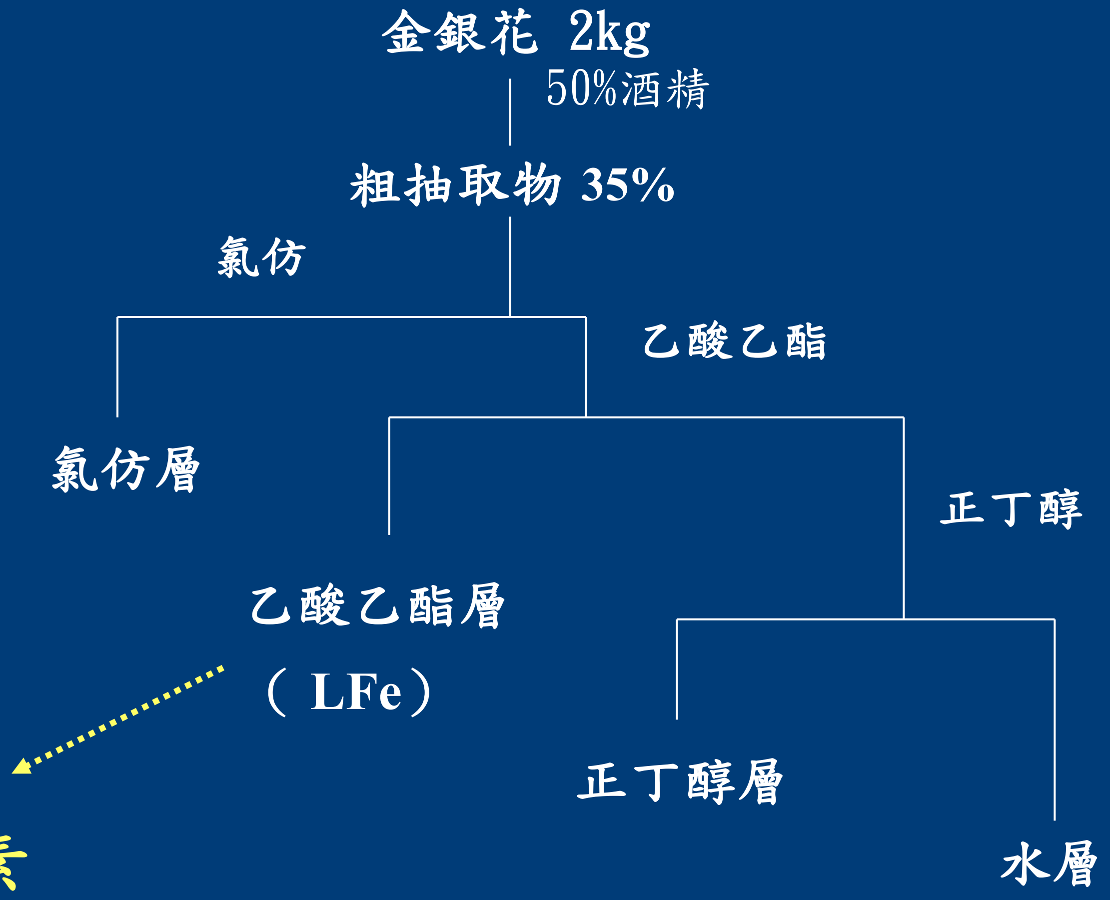


Fig. 8 Effect of LFe (50 and 100 mg/kg, p.o.) on the deficit of reference memory induced by AF64A (3 μg/20 μl/brain, i.c.v.) in rats

小結

- 金銀花乙酸乙酯層萃取物改善大鼠學習記憶障礙可能經由中樞膽鹼神經系統，而與週邊膽鹼神經系統無關

金銀花抽提流程



木犀草素

luteolin

邢俊波等：中國新藥雜誌 2002；11：856-9

木犀草素藥理作用

- 抗炎作用
- 解痙作用
- 抗癌作用
- 抗氧化、清除自由基作用

木犀草素改善學習記憶障礙與中樞神經系統之關係

中樞神經系統	神經毒素
catecholamine	6-OHDA
serotonin	5,7-DHT
acetylcholine	AF64A

木犀草素對中樞catecholamine 神經毒素 6-OHDA 誘發學習記憶障礙之影響

- 6-OHDA
  - 中樞catecholamine 神經毒素
  - 造成突觸前catecholamine神經節之截斷退化,造成動物學習記憶操作能力之障礙
  - 於學習訓練前14天側腦室注射 250 μg/20 μl/brain

Pan SY *et al.* *Acta Pharmacol Sinica.* 1991; 12: 344-7

被動迴避反應

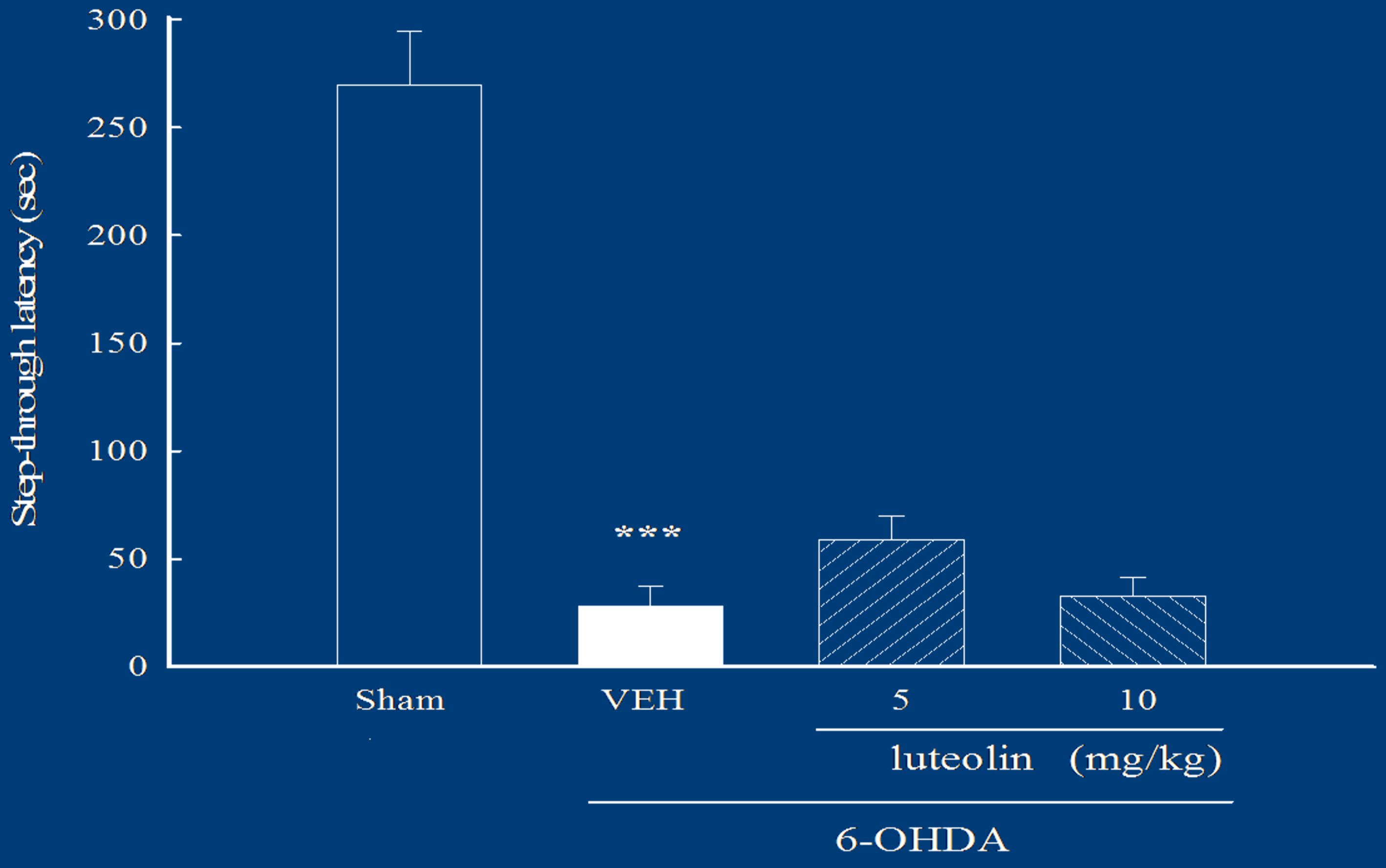


Fig. 10 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the impairment of passive avoidance performance induced by 6-OHDA (250 μg/20 μl/brain, i.c.v.) in rats.

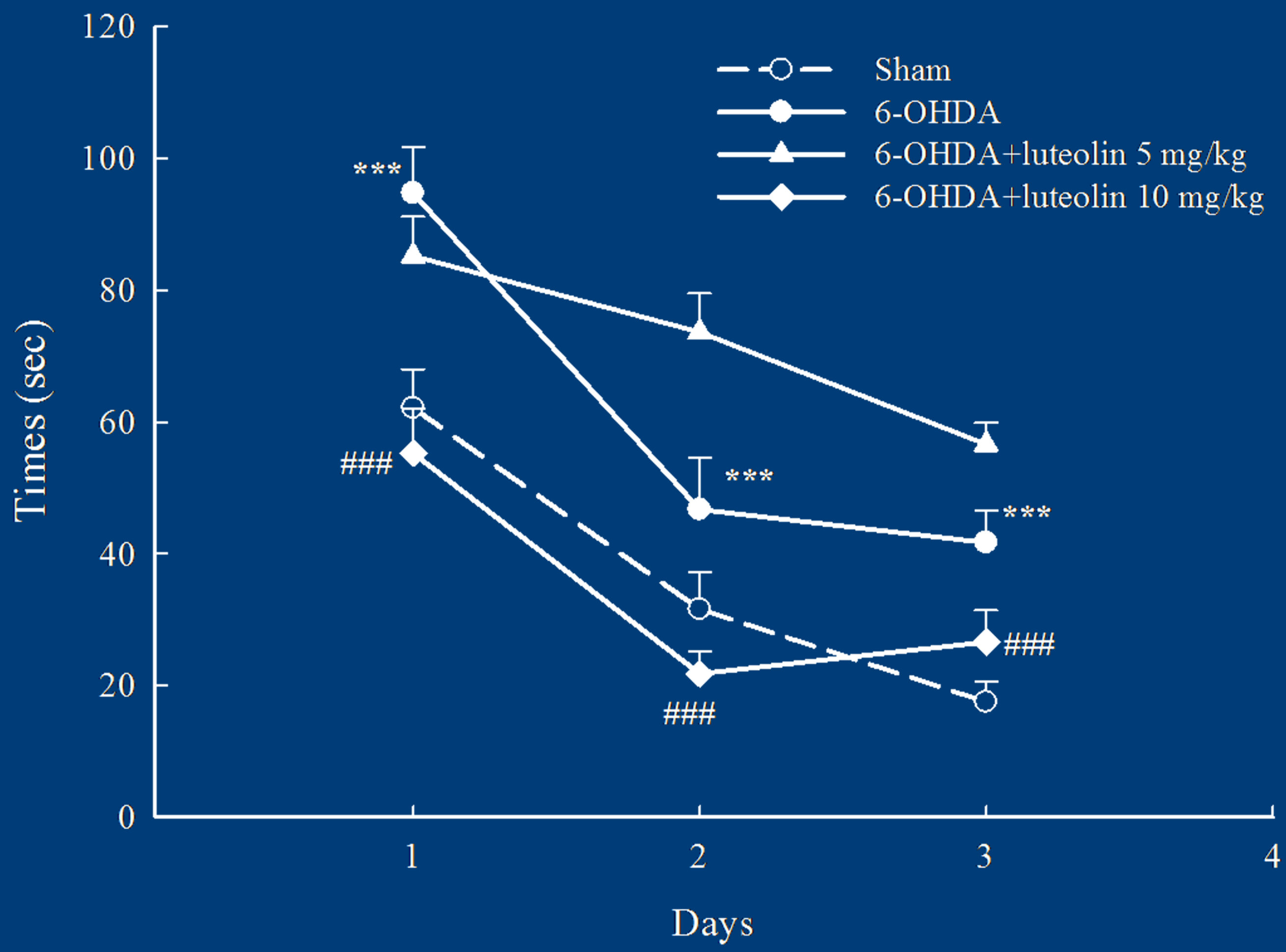


Fig. 11 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the impairment of spatial performance induced by 6-OHDA (250 μg /20 μl/brain, i.c.v.) in rats.

木犀草素對中樞血清素神經毒素 5,7-DHT 誘發學習記憶障礙之影響

- 5,7-DHT
  - 中樞血清素神經毒素
  - 造成突觸前serotonin神經節之截斷退化，造成動物學習記憶操作能力之障礙
  - 於學習訓練前14天側腦室注射 250 μg/20 μl/brain

Ricaurte GA et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1097-105

被動迴避反應

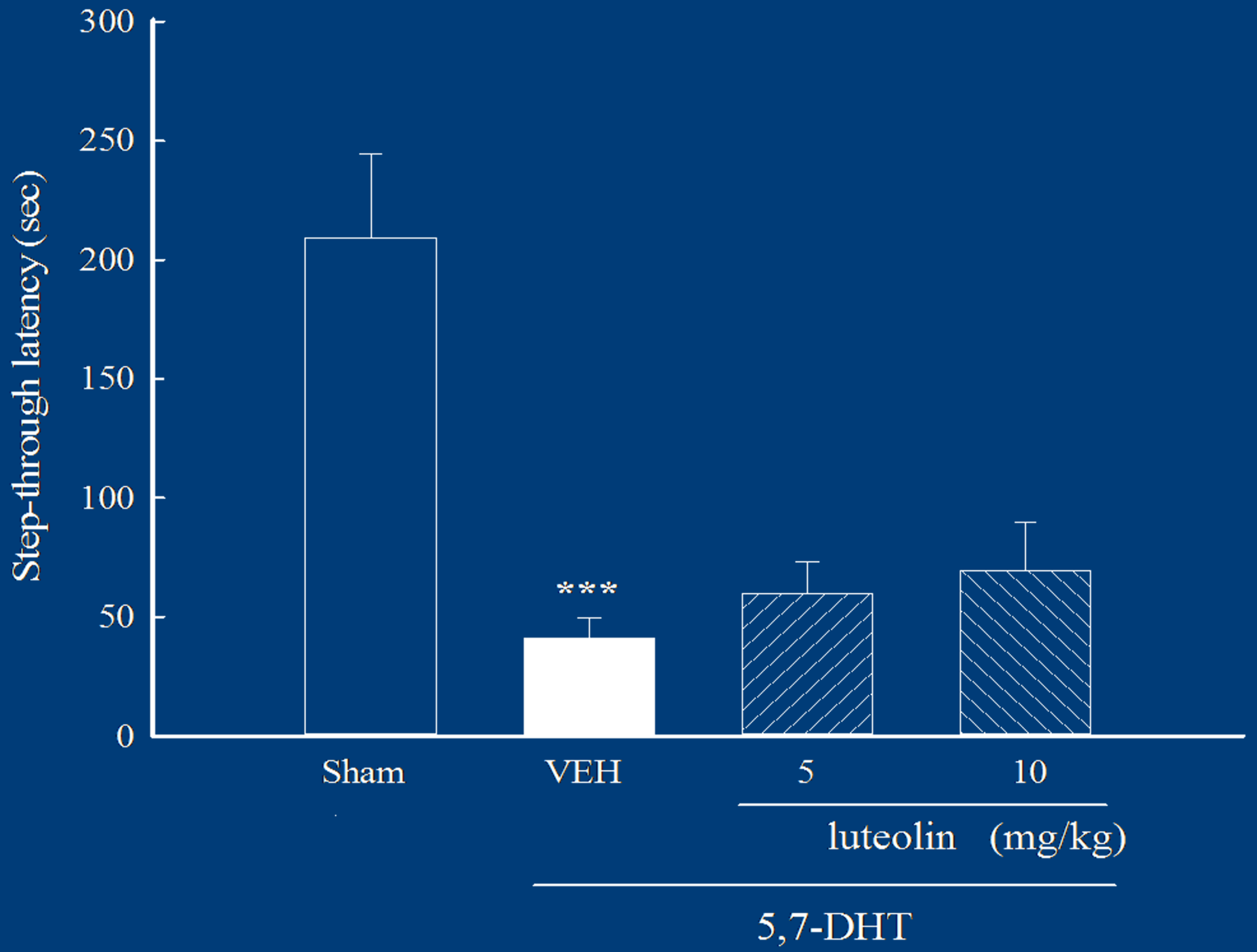


Fig. 14 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the impairment of passive avoidance performance induced by 5,7-DHT (250 µg/20 µl/brain, i.c.v.) in rats.

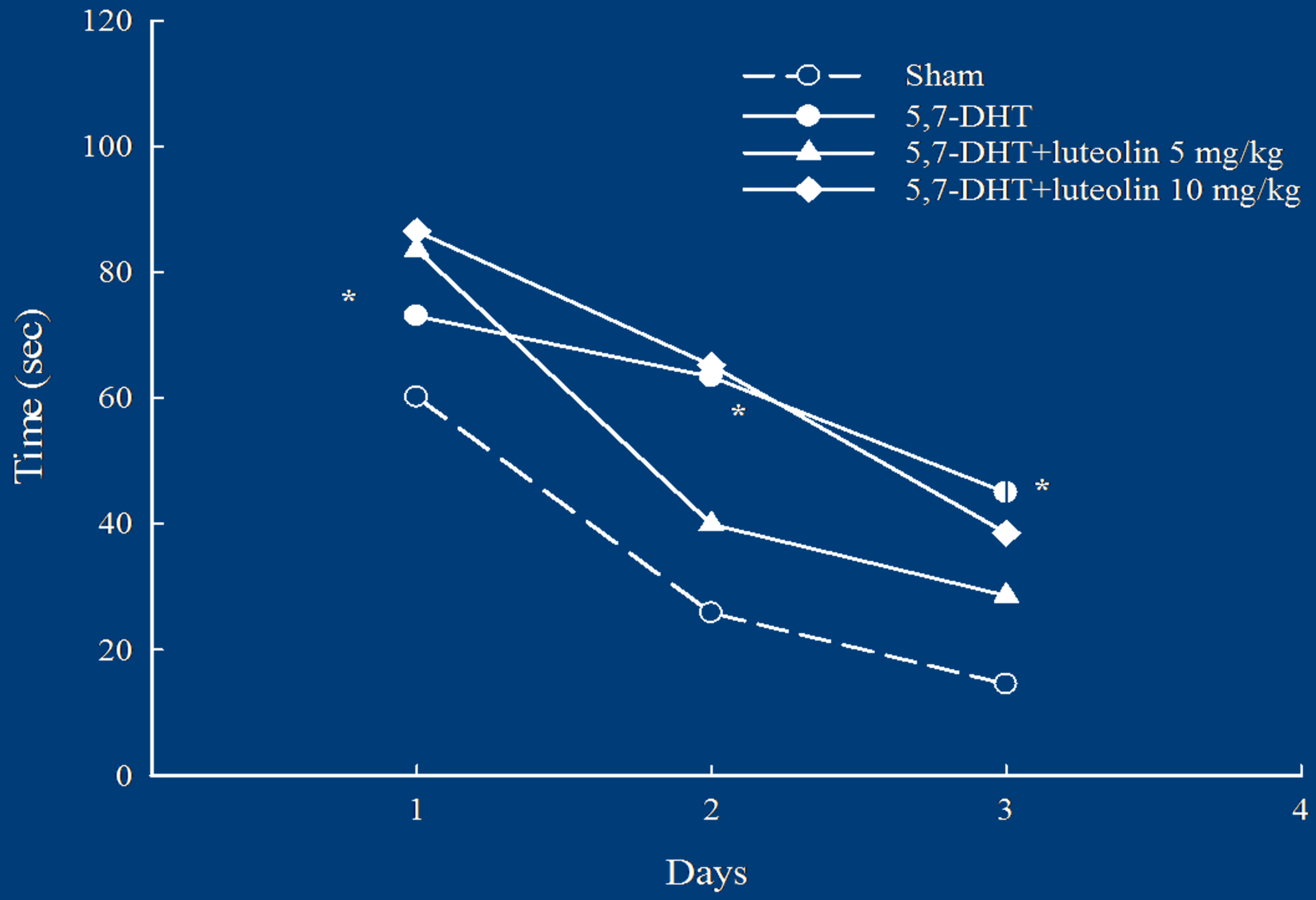


Fig. 15 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the impairment of spatial performance induced by 5,7-DHT (250 μg/20 μl/brain, i.c.v.). in rats.

木犀草素對中樞膽鹼神經毒素 AF64A 誘發學習記憶障礙之影響

- AF64A
  - 中樞乙醯膽鹼神經毒素
  - 可造成突觸前乙醯膽鹼神經節之截斷退化且可造成動物學習記憶操作能力之障礙
  - 於學習訓練前10天側腦室注射 3μg/20 μl/brain

Beninger RJ et al. *Physiol Pharmacol* 1985; 64: 376-82

被動迴避反應

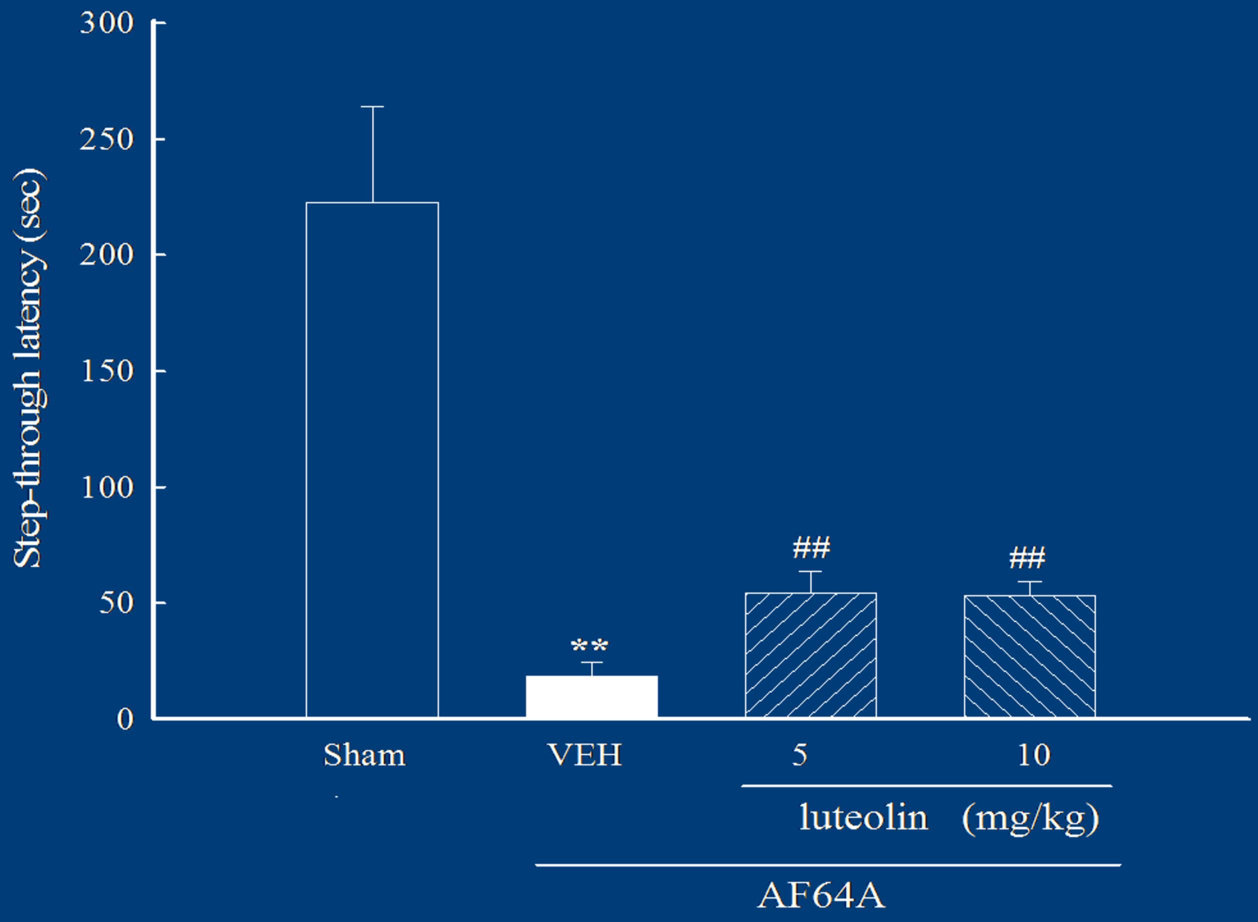


Fig. 18 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the impairment of passive avoidance performance induced by AF64A (3 μg/20 μl/brain, i.c.v.) in rats. ***p*<0.01 compared with Sham group.

空間操作

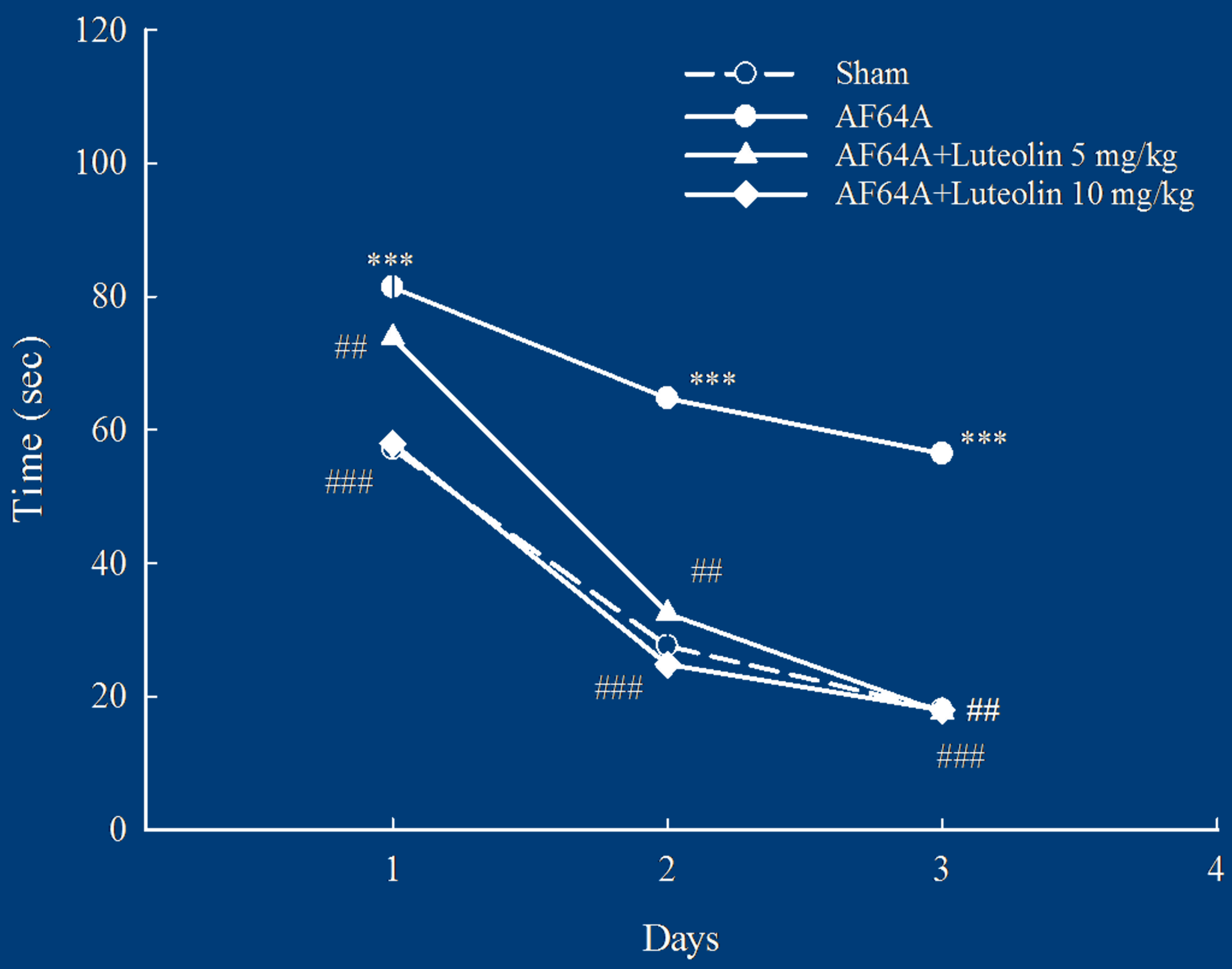


Fig. 19 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the.impairment of spatial performance induced by AF64A (3 μg/20 μl/brain, i.c.v.) in rats.

參考記憶

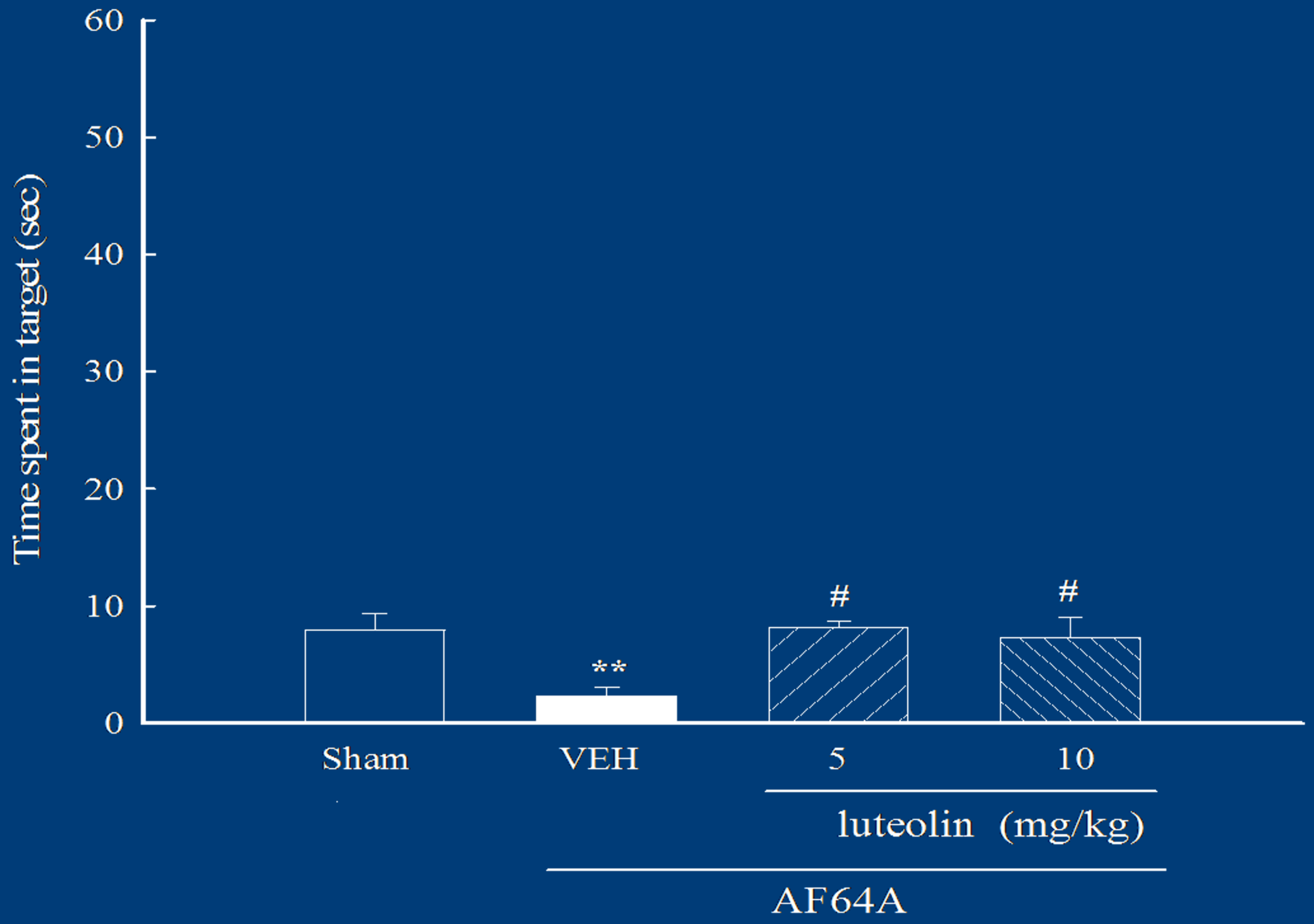


Fig. 20 Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the deficit of reference memory induced by AF64A (3 µg/20 µl/brain, i.c.v.) in rats.

結　語

1. 據最近報導：美國國立衛生研究院的輔助與替代醫療研究中心(NCCAM)成立於1992年，經過17年無數的臨床研究後，在中草藥方面沒有發現任何一種有利的結果。
2. 中草藥之臨床療效評估，必須在中醫辨證論治之基礎上，再以現代醫學之臨床評估方法，始能做療效比較研究(Comparative Effectiveness Research) 。

報國寺

開口便笑笑古笑今

凡事付之一笑

大肚能容容天容地

於人無所不容

三國演義卷頭詞／楊慎

◈ 滾滾長江東逝水，浪花淘盡英雄。

◈ 是非成敗轉頭空，青山依舊在，幾度夕陽紅？

◈ 白髮漁樵江渚上，慣看秋月春風。

◈ 一壺濁酒喜相逢，古今多少事，都付笑談中。